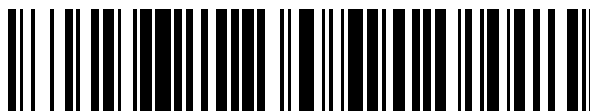


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 871**

51 Int. Cl.:  
**C07D 281/08** (2006.01)  
**C07D 281/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09718412 .1**  
96 Fecha de presentación: **03.03.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2250159**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2010**

54 Título: **Proceso para preparar benzotiazepinas a partir de gamma-aminoalquilbencenos**

30 Prioridad:  
**03.03.2008 US 33197**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.04.2012**

73 Titular/es:  
**Armgo Pharma, Inc.**  
**777 Old Saw Mill River Rd**  
**Tarrytown, NY 10591, US y**  
**Les Laboratoires Servier**

72 Inventor/es:  
**DENG, Shixian;**  
**BELVEDERE, Sandro;**  
**YAN, Jiaming y**  
**LANDRY, Donald**

74 Agente/Representante:  
**Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 378 871 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar benzotiazepinas a partir de gamma-aminoalquilbencenos

## Campo de la invención

5 La invención se refiere a procesos para preparar 2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[1,4]tiazepinas a partir de los [2-(acilaminoetil)tio]arenos correspondientes.

## Antecedentes de la invención

Las 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepinas son compuestos importantes por sus actividades biológicas, tal como se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos N° 5.416.066 y 5.580.866 y en las solicitudes de patente publicadas de Estados Unidos N° 2005/0215540, 2007/0049572 y 2007/0173482.

10 Son conocidos procedimientos sintéticos para la preparación de 2-oxo, 3-oxo, 5-oxo y 3,5-dioxo-1,4-benzotiazepinas y para 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepinas. Sin embargo, relativamente pocas publicaciones describen la preparación de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo-1,4-tiazepinas libres de grupos carbonilo y la mayoría implica la reducción de un grupo carbonilo o imina. Muchas de las vías descritas en la literatura se derivan de un areno orto-sustituido y utilizan los sustituyentes en orto como "anclas" para la fijación del anillo de siete miembros. Esencialmente, en todas las síntesis preparatorias útiles en la literatura que no empiezan por un areno orto-sustituido se aplica una modificación de la reacción de Bischler-Napieralski donde el carbono del grupo acilo en la  $\gamma$ -amida se convierte en un carbono adyacente a la cabeza de puente y el sustituyente acilo se convierte en sustituyente en 5. Al igual que las síntesis mencionadas anteriormente, la síntesis de Bischler-Napieralski requiere la reducción de un intermedio imino.

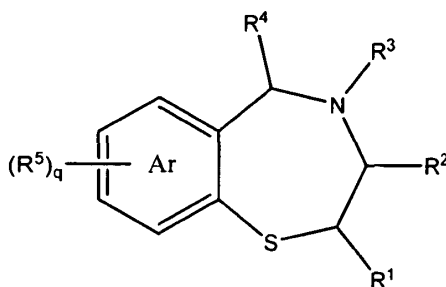
20 Resultaría útil contar con una reacción intramolecular para la construcción directa de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[1,4]tiazepinas que permita más flexibilidad en los sustituyentes-4 y -5 y evitando una etapa de reducción separada. La reacción de Pictet Spengler, donde una  $\beta$ -ariletilamina, tal como una triptamina, experimenta el cierre del anillo de 6 miembros después de condensación (ciclación) con un aldehído, se ha utilizado ampliamente en la síntesis de sistemas anulares de 6 miembros durante el último siglo y se puede plantear con este propósito. La reacción de Pictet Spengler, sin embargo, no es útil en general para sistemas anulares de 7 miembros como las 1,4-benzotiazepinas. Una explicación plausible es que el fallo de la reacción para los arenos típicos se debe a la conformación desfavorable del anillo de 7 miembros. Existen dos ejemplos aislados de reacción intramolecular del tipo Pictet Spengler que generan un alto rendimiento de benzotiazepina a partir de la adición de formaldehído. En un caso, el material de partida era un areno activado poco habitual (un derivado de catecol) [Manini y col., J. Org. Chem. (2000), 65, 4269-4273]. En el otro caso, el material de partida era una bis(benzotriazolilmetil)amina que se cicla en un mono(benzotriazolil)-benzotiazol [Katritzky y col., J. Chem. Soc. P1 (2002), 592-598].

El documento WO98/056157 describe un proceso para preparar derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

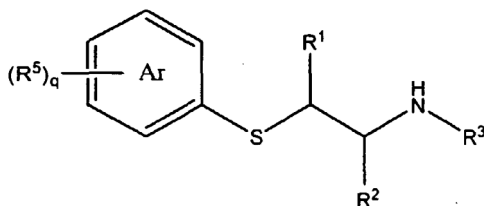
## Sumario de la invención

35 En la presente invención, se ha descubierto inesperadamente que cuando un grupo funcional tal como amida, urea o carbamato se introduce en la amina primaria se pueden preparar anillos de siete miembros con un alto rendimiento en una única etapa. Además, se puede eliminar fácilmente el grupo acilo para permitir la elaboración en la posición 4.

La invención se refiere a un proceso para preparar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]benzotiazepina de fórmula:



En un aspecto, el proceso comprende la reacción de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



con un aldehído de fórmula  $R^4\text{CHO}$ , o un multímero del mismo, y con un ácido. En estas fórmulas,

Ar es un sistema de anillo heteroarilo o arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son, cada uno independientemente, H, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

10  $R^3$  es acilo( $C_1-C_{10}$ );  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o

$R^2$  y  $R^3$  conjuntamente forman un heterociclo que contiene un nitrógeno oxo-sustituido;

15  $R^5$  se selecciona, independientemente en cada una de sus ocurrencias, entre H, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, halógeno, acilo,  $SO_3$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-N(R^6)C(=O)OR^7$ ,  $N(R^6)C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-OC(=O)R^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo( $C_1-C_6$ ), O-haloalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-N_3$  o  $-P(O)R^8R^9$ , donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

25  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, H,  $-OR^{14}$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $NHNHR^{15}$ ,  $NHOH$ ,  $CONH_2NHR^{15}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $CONR^{15}$ , halógeno, alcoxilo, ariloxi, aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluoroenilmetoxi, adamantiloxi, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo estar sustituido cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

30  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, independientemente entre sí, H,  $-OR^{15}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $NHNHR^{16}$ ,  $NHOH$ , un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo estar el arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo;

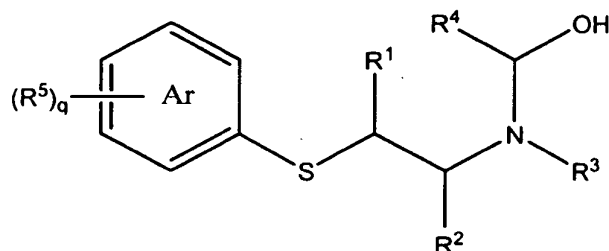
35  $R^{13}$  es  $NH_2$ , OH,  $-SO_2R^{16}$ ,  $-NHSO_2R^{16}$ ,  $C(=O)R^{17}$ ,  $NH(C=O)R^{17}$ ,  $-O(C=O)R^{17}$  o  $-P(O)R^8R^9$ ;

m es un número entero de 1 a 10; y q es cero o un número entero de 1 a 4, siempre que cuando  $R^5$  sea  $-C(=O)R^6$ ,  $R^5$  no se encuentre en una posición orto con relación a la cadena lateral de azufre.

40 Ventajosamente,  $R^3$  es acetilo, benzoilo, toluoilo, benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acrililo, oxalilo o  $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $R^5$  es o un hidrocarburo( $C_1-C_4$ ), halógeno,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo( $C_1-C_4$ ) u  $-O$ -haloalquilo( $C_1-C_4$ ); y  $R^6$  es H o un hidrocarburo( $C_1-C_6$ ). Asimismo, Ar es preferentemente fenilo.

Alternativamente,  $R^2$  y  $R^3$  tomados conjuntamente forman una pirrolidona, oxazolidinona o piperidinona. En otra realización,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son hidrógeno.

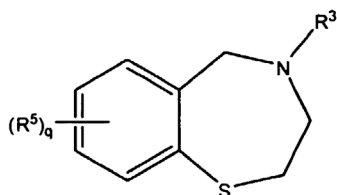
En otro aspecto de la invención, el [2-(acilaminoetil)tio]areno puede primero someterse a reacción con el aldehído y una base para formar un [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula:



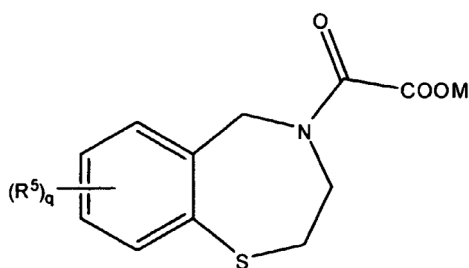
y posteriormente tratarse el [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno con un ácido para formar la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina.

5 En ambos aspectos de la invención, el ácido puede ser un ácido sulfónico, por ejemplo ácido toluensulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, p-toluensulfonato de piridinio o ácido trifluorometanosulfónico, o un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio o cloruro de zinc, y el aldehído preferente o multímero es formaldehído, paraformaldehído o 1,3,5-trioxano. En el segundo aspecto de la invención, la base puede consistir en uno o varios de hidruros, hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos, piridina o una trialquilamina. Ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, NaH, NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N o (iPr)<sub>2</sub>NEt.

10 En una realización preferente de la invención, cuando R<sup>3</sup> es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula -C(=O)-R<sup>18</sup> o un grupo protector de nitrógeno, OH, donde R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi, el compuesto de fórmula

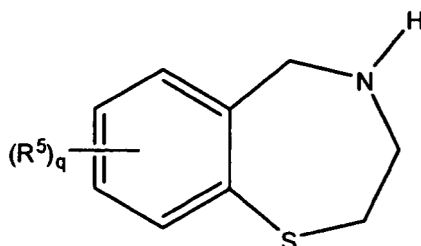


15 se transforma en un compuesto oxalato de fórmula



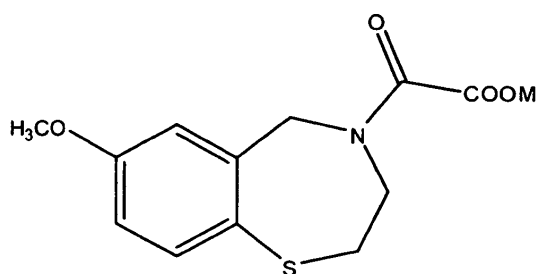
20 donde M puede ser H, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo. En esta realización particular, q es 0 ó 1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno; R<sup>3</sup> es acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula -C(=O)-R<sup>18</sup>, donde R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi; R<sup>5</sup> es H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>-CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>6</sup> es H o un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

La etapa de conversión comprende típicamente el clivaje del grupo R<sup>3</sup> para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula



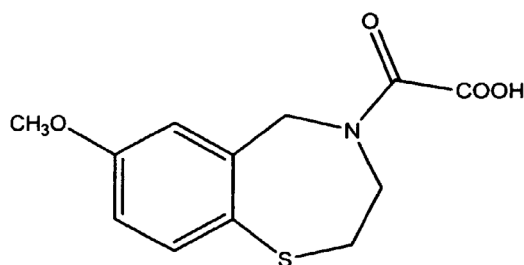
5 la acilación de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato; y luego la hidrólisis del éster. En una realización, la etapa de hidrólisis comprende tratar el éster con una base del tipo utilizado anteriormente y, opcionalmente cuando M es H, acidificación. Cuando M es H, el compuesto oxalato puede convertirse además en una sal del mismo, donde M es un catión alcalino o alcalinotérreo tal como Na<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup> o Ca<sup>++</sup>, o M es un amonio tal como NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

En una realización específica, donde q es 1 y R<sup>5</sup> es OCH<sub>3</sub> en la posición 7 del anillo de benzotiazepina, el compuesto tiene la fórmula

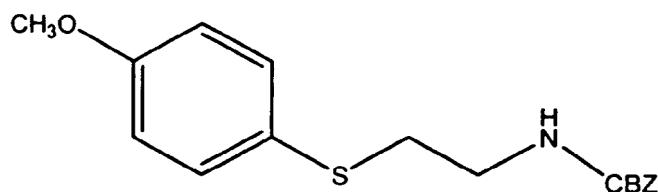


En esta realización específica, M puede ser hidrógeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o amonio.

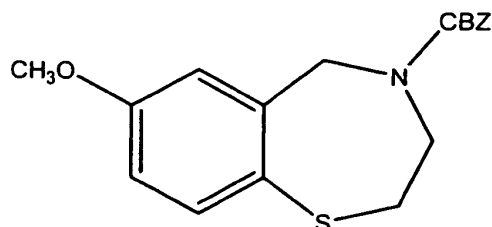
10 En otra realización de la invención, se obtiene específicamente un compuesto de fórmula



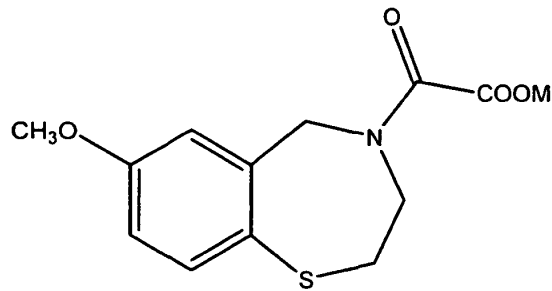
a partir de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



15 En esta realización, el aldehído es paraformaldehído y el ácido es ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico. La reacción proporciona una benzotiazepina CBZ-protégida de fórmula

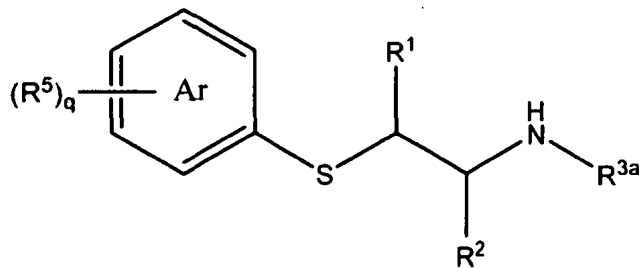


20 Este método comprende además el clivaje del grupo carbobenziiloxi con ácido para proporcionar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina; la acilación de la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina con clorooxalato de metilo; la hidrólisis del metil éster con la base acuosa; la acidificación para formar el compuesto ácido; y opcionalmente la conversión del compuesto ácido en un compuesto de fórmula



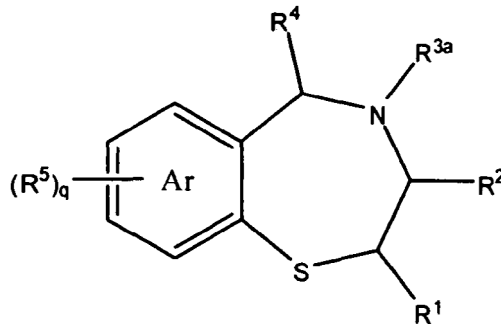
En esta realización, M es amonio, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

En otra realización de la invención, la 2,3,4,5-tetrahidro[1,4]benzotiazepina se prepara mediante tratamiento de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



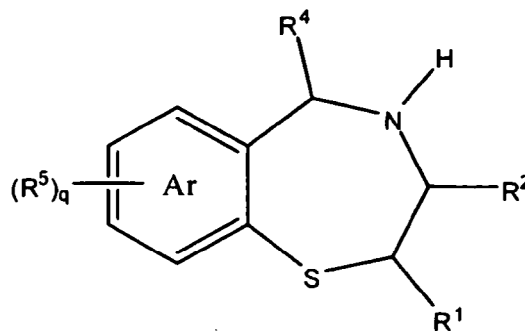
5

con un aldehído de fórmula  $R^4\text{CHO}$  o un multímero del mismo y un ácido para producir un compuesto de fórmula

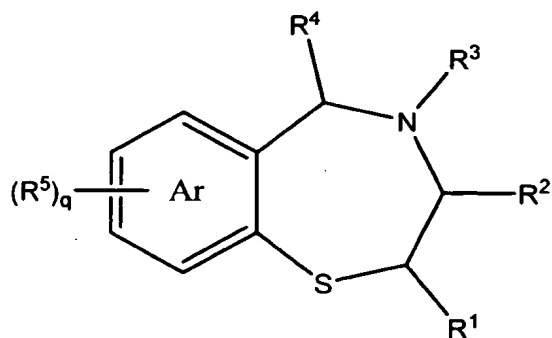


En esta realización,  $R^3$  es  $R^{3a}$ , donde  $R^{3a}$  es un acilo ( $C_1-C_{10}$ ) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$ , con  $R^{18}$  H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

10 El sustituyente  $R^{3a}$  se cliva después para producir una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina no sustituida en 4 de fórmula

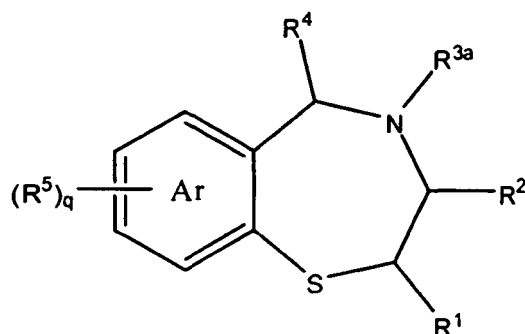


La 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida es acilada con  $R^3X$  para producir un compuesto de fórmula

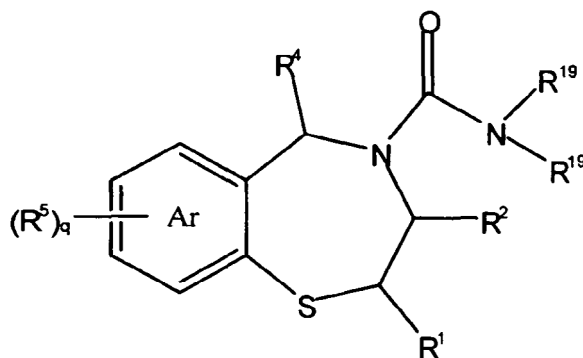


En esta realización,  $R^3$  es acilo( $C_1-C_{10}$ ),  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcóxido, nitro, ciano y haloalquilo; o, tomados conjuntamente,  $R^2$  y  $R^3$  forman un heterociclo que contiene nitrógeno oxo sustituido; y X es halógeno, aciloxi( $C_1-C_{10}$ ) o un residuo éster activado. En una realización específica,  $R^3$  es t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benziloxicarbonilo sustituido o fluorenilmetoxicarbonilo. En otra realización,  $R^3X$  es un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato o un cloruro carbámico.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula

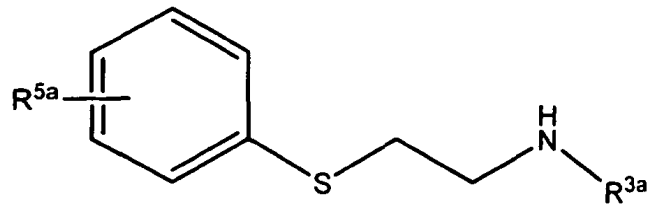


donde Ar,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y q son como han sido definidos anteriormente y  $R^{3a}$  es  $-C(=O)-R^{18}$ , con  $R^{18}$  alcoxi( $C_1-C_4$ ), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi, se somete a reacción con una amina de fórmula  $HN(R^{19})_2$ , para formar un compuesto de fórmula

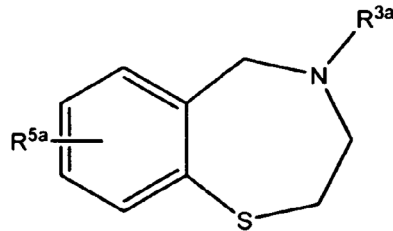


donde cada  $R^{19}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilheteroarilo, preferentemente es H y alquilo( $C_1-C_6$ ), o tomados conjuntamente,  $N(R^{19})_2$  representa un heterociclo de 5, 6, ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo. El heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo puede ser, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZ-piperazina o azepano.

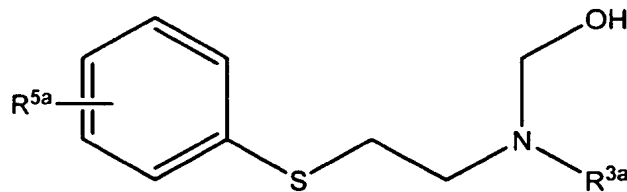
En otra realización preferente de la invención, cuando el compuesto [2-(acilaminoetil)tio]areno tiene la fórmula



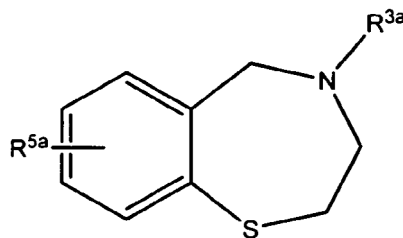
se puede someter a reacción con formaldehído o un multímero del mismo y un ácido para formar una benzotiazepina protegida de fórmula



- 5 o se puede someter a reacción con formaldehído o un multímero del mismo y una base para formar un [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benceno de fórmula



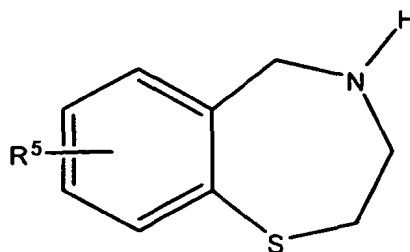
El [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benceno se puede someter a reacción además con un ácido para proporcionar una benzotiazepina protegida de fórmula



10

donde  $R^{3a}$  es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula -C(=O)-R<sup>18</sup>;  $R^{5a}$  es H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>6</sup> es H o un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

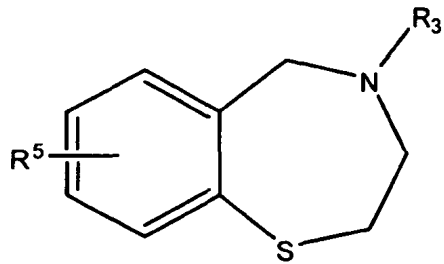
El grupo  $R^{3a}$  además puede clivarse para obtener un compuesto de fórmula



15

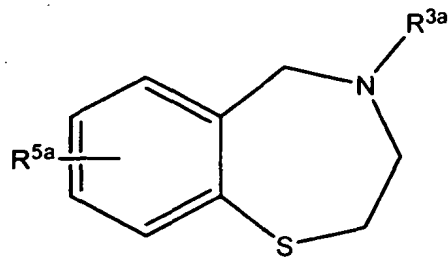
La 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida puede acilarse con  $R^3X$  para obtener un compuesto de fórmula



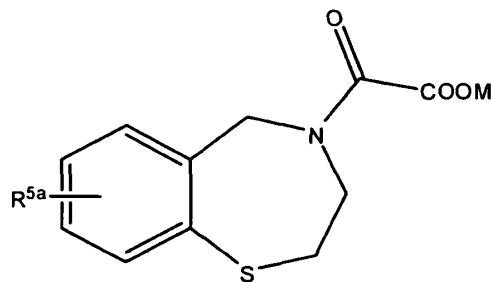


donde  $R^3$  es acilo( $C_1-C_{10}$ ); y X es halógeno, aciloxi( $C_1-C_{10}$ ), o un residuo éster activado.

En otra realización, el compuesto de fórmula



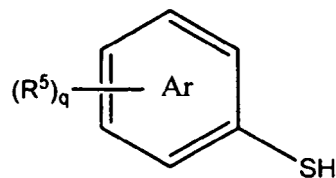
5 se convierte además en



donde M es H, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo.

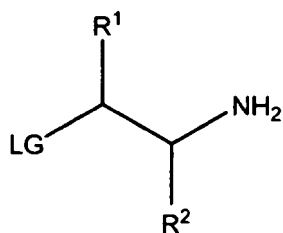
10 En esta realización, la conversión se lleva a cabo mediante clivaje del grupo  $R^{3a}$  para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilación de la 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato e hidrólisis del éster. En una realización, la etapa de hidrólisis comprende el tratamiento del éster con una base y, opcionalmente, cuando M es H, acidificación. Opcionalmente, el producto resultante se convierte, cuando M es H, en una sal del mismo, donde M es un catión tal como de metal alcalino, alcalinotérreo o amonio.

En un tercer aspecto de la invención, se obtiene el [2-(acilaminoetil)tio]areno mediante reacción de un compuesto de fórmula

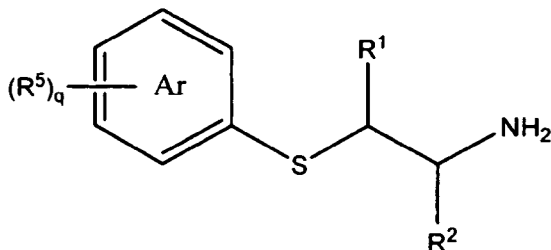


15

con un compuesto de fórmula

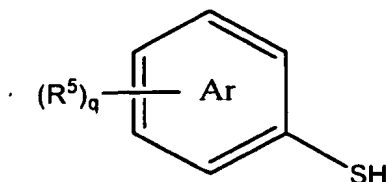


para proporcionar un compuesto de fórmula

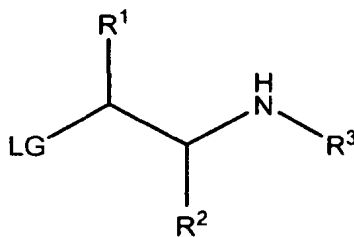


5 seguido de reacción con un compuesto de fórmula  $R^3X$ . Se puede utilizar opcionalmente una base. LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol y X es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por amina. LG puede ser un halógeno, por ejemplo cloro, yodo o bromo, o un sulfonato tal como metanosulfonato, toluensulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, nitrofenilsulfonato o bromofenilsulfonato.  $R^3X$  es típicamente un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato o un cloruro carbámico.

10 En todavía otro aspecto de la invención, se prepara el [2-(acilaminoetil)tio]areno por reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



15 Se puede utilizar opcionalmente una base. LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol y puede ser un halógeno (por ejemplo cloro, yodo y bromo) o un sulfonato (por ejemplo metanosulfonato, toluensulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, nitrofenilsulfonato y bromofenilsulfonato).

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

20 La invención se refiere a procesos para preparar tetrahidrotiazepinas aril fusionadas tales como 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepinas.

### Definiciones

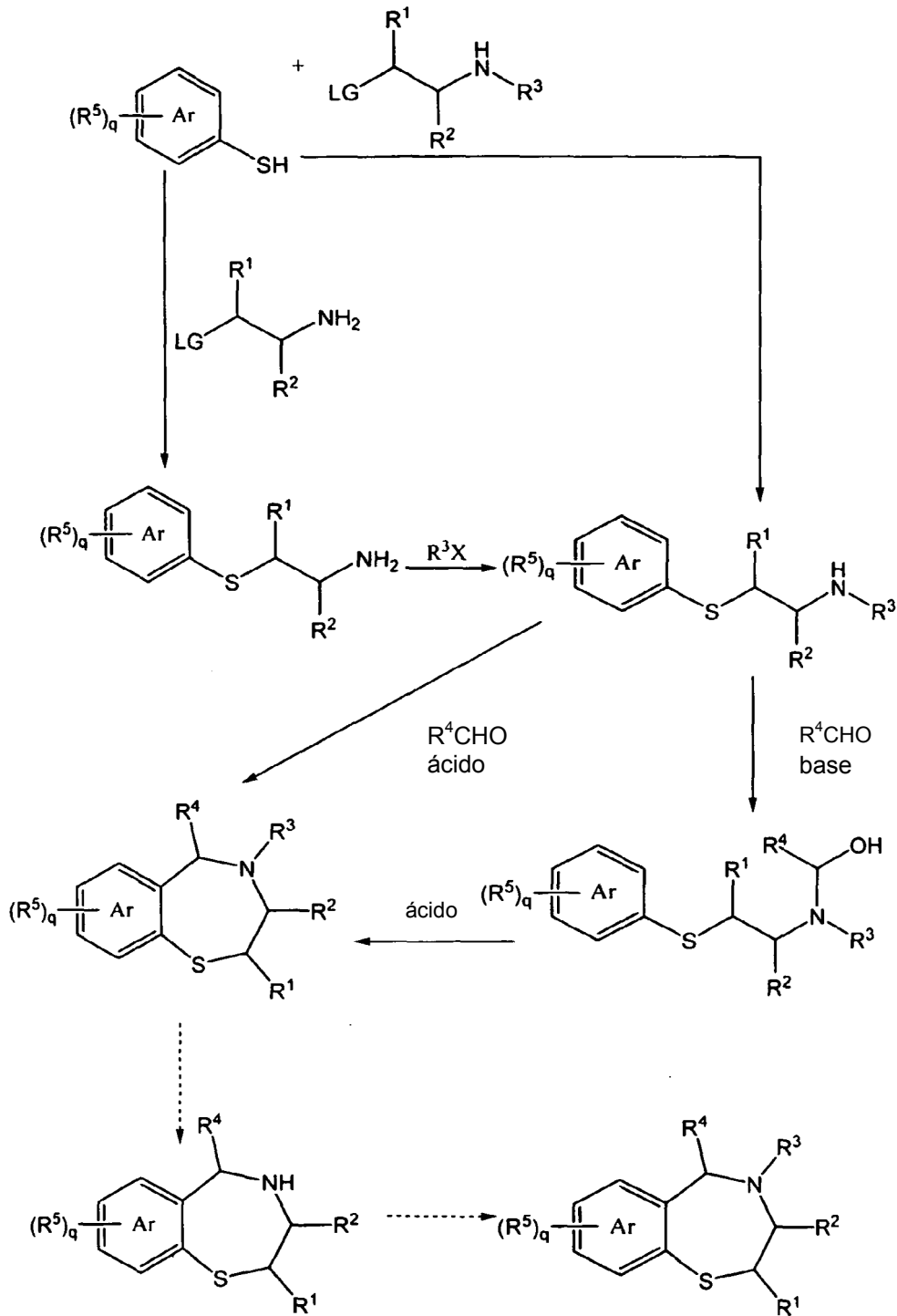
A lo largo de esta descripción, los términos y sustituyentes mantienen sus definiciones.

- El término "alquilo" incluye estructuras de hidrocarburo lineales, ramificadas o cíclicas y sus combinaciones. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son aquellos de 20 o menos carbonos. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, norbornilo y similares.
- Los hidrocarburos(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) incluyen alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y combinaciones de los mismos. Como ejemplos se incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, canforilo y naftiletilo. El término "carbociclo" incluye sistemas de anillo compuestos totalmente por carbono pero en cualquier estado de oxidación. Por tanto, carbociclo(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) se refiere a sistemas tales como ciclopropano, benceno y ciclohexeno; carbopoliciclo(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) se refiere a sistemas tales como norbornano, decalina, indano y naftaleno.
- Alcoxi o alcoxilo se refiere a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de cadena lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de los mismos unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. El metoxi es preferente. Con el propósito de esta solicitud, alcoxi y alcoxi inferior incluyen metilendioxo y etilendioxo.
- Oxoalquilo se refiere a residuos alquilo donde uno o más carbonos se han sustituido por oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxipropoxi, 3,6,9-trioxadecilo y similares.
- Acilo se refiere a un sustituyente unido a través de un -C(=O)- y que contiene de uno a diez carbonos. El grupo puede contener también heteroátomos tales como oxígeno y nitrógeno. En una realización, acilo se refiere a formilo y a grupos que contienen de 1 a 10 átomos de carbono de cadena lineal, ramificada, cíclica, saturados, insaturados y aromáticos y combinaciones de los mismos, unidos a la estructura original a través de una funcionalidad carbonilo. Uno o más carbonos del residuo acilo pueden sustituirse por nitrógeno, oxígeno o azufre siempre que el punto de unión al original se mantenga en el carbonilo. Los ejemplos incluyen acetilo, benzilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, -C(=O)NH<sub>2</sub> y similares. Acilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. Ejemplos de acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) incluyen también toluilo, benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acrililo, oxalilo y -C(=O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, donde cada R<sup>11</sup> es independientemente H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o tomados conjuntamente, N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo. El heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo puede ser, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZ-piperazina o azepano. El especialista en la técnica reconocerá que los grupos -C(=O)N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>, junto con el nitrógeno del anillo al que están unidos, pueden denominarse también ureas. En algunas realizaciones, se pueden plantear también otros grupos acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) como los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts [John Wiley & Sons, New York, 1999].
- Arilo (Ar) y heteroarilo significan un anillo aromático o heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, o S; un sistema bicíclico de anillo aromático o heteroaromático de 9 ó 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S; o un sistema tricíclico de anillo aromático o heteroaromático de 13 ó 14 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N o S. Los anillos aromáticos carbocíclicos de 6 a 14 miembros incluyen, por ejemplo, benceno, naftaleno, indano, tetralina y fluoreno y los anillos heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros incluyen, por ejemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirazona, tiazol, furano, benzofurano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol y pirazol.
- Arilalquilo se refiere a un sustituyente donde un residuo arilo está unido a la estructura original a través de un alquilo. Ejemplos son bencilo, fenetilo y similares. Heteroarilalquilo se refiere a un sustituyente donde un residuo heteroarilo está unido a la estructura original a través de un alquilo. Ejemplos incluyen, por ejemplo, piridinilmetilo, pirimidiniletilo y similares.
- Heterociclo significa un cicloalquilo o un residuo arilo donde de uno a tres carbonos se han sustituido por un heteroátomo seleccionado de entre el grupo compuesto de N, O y S. Opcionalmente los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. Ejemplos de heterociclos que se encuentran dentro del alcance de la invención incluyen pirrolidina, pirazol, pirrol, tetrahydroisoquinolina, benzodioxano, benzodioxol (habitualmente llamado metilendioxifenilo cuando aparece como sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolona, isoxazol, dioxano, tetrahydrofurano y similares. Se debe observar que el heteroarilo es un subconjunto del heterociclo donde el heterociclo es aromático.
- El alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo y similares sustituidos se refieren al alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclilo donde hasta tres átomos de H de cada residuo se han sustituido por halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, carboxilo (llamado también alcoxycarbonilo), carboxamida (llamado también alquilaminocarbonilo), ciano, carbonilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, aclamino, amidino, fenilo, benzilo, heteroarilo, fenoxi, benziloxi o heteroariloxi.
- El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

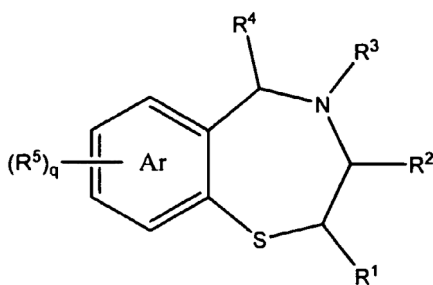
- A lo largo de esta solicitud aparece una terminología relacionada con funcionalidades “protectoras”, “desprotectoras” y “protegidas”. Estos términos son bien entendidos por los especialistas en la técnica y se utiliza en el contexto de procesos que implican el tratamiento secuencial con una serie de reactivos. En tal contexto, un grupo protector se refiere a un grupo que se utiliza para enmascarar una funcionalidad durante una etapa del proceso en la que de otro modo reaccionaría, pero cuya reacción es inconveniente. El grupo protector impide la reacción en aquella etapa, pero puede ser eliminado posteriormente para descubrir la funcionalidad original. La eliminación o “desprotección” tiene lugar a la finalización de la reacción o reacciones en las que la funcionalidad interferiría. Por tanto, cuando se especifica una secuencia de reactivos, como es el caso en los procesos de la invención, el especialista medio en la técnica puede prever aquellos grupos que serían adecuados como “grupos protectores”.
- 5
- 10 En el caso de la presente invención, las funcionalidades a ser protegidas incluyen aminas y ocasionalmente ácidos carboxílicos y alcoholes. Los grupos adecuados con este propósito se describen en los libros de texto estándar en el campo de la química, tales como Protective Groups in Organic Synthesis by T.W. Greene and P.G.M. Wuts [John Wiley & Sons, New York, 1999]. Se llama la atención en particular sobre el capítulo titulado “Protection for the Amino Group” (páginas 494-614).
- 15 Las abreviaturas Me, Et, Ph, Tf, Ts y Ms representan metilo, etilo, fenilo, trifluorometanosulfonilo, toluensulfonilo y metanosulfonilo, respectivamente. Una amplia lista de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (es decir, especialistas medios en la técnica) es la mostrada en la primera edición de cada volumen del Journal of Organic Chemistry. La lista se presenta típicamente en un cuadro titulado “Lista Estándar de Abreviaturas”.
- 20 Tal como entiende un especialista en la técnica, los términos “isopropanol”, “alcohol isopropílico” y “2-propanol” son equivalentes y representados por el Registro CAS N°: 67-63-0.
- Ejemplos de ácidos que se pueden utilizar en los procesos de la invención incluyen, sin limitación, ácidos sulfónicos o ácidos de Lewis. Un ejemplo no limitativo de ácido sulfónico es ácido toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. Un ejemplo no limitativo de ácido de Lewis es eterato de trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio o cloruro de zinc. Un ejemplo de sal de ácido es p-toluensulfonato de piridinio.
- 25
- Un ejemplo no limitativo de base que se puede utilizar en los procesos de la invención es un hidruro de metal alcalino, un hidróxido o un carbonato, una piridina o una trialkilamina. Las bases específicas incluyen NaH, NaOH, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N e (iPr)<sub>2</sub>NEt.
- 30 La referencia a un ácido o a una base en las distintas realizaciones expuestas a continuación incluye una referencia a cualquier material citado anteriormente.
- Los procesos de la invención se muestran en el Esquema 1.

(Continuación)

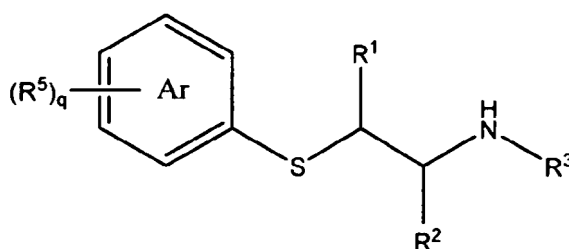
Esquema 1



En un primer aspecto de la invención, ésta se refiere a un proceso para preparar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[1,4]tiazepina de fórmula



El proceso resulta en la formación de un anillo tiazepina y comprende el tratamiento de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



5 con un aldehído de fórmula  $R^4\text{CHO}$  o un multímero del mismo y un ácido. En este proceso, Ar es un sistema de anillo arilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los ejemplos incluyen compuestos donde Ar es benceno (benzotiazepinas) así como compuestos donde Ar es, por ejemplo, naftaleno, piridina o benzofurano.

10  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son, independientemente entre sí, H, un hidrocarburo ( $C_1-C_{20}$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo.

15  $R^3$  es acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo de halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo.

20  $R^5$  es, independientemente en cada una de sus ocurrencias, H, un hidrocarburo ( $C_1-C_{20}$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, halógeno, acilo,  $SO_3$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-N(R^6)C(=O)OR^7$ ,  $N(R^6)C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-OC(=O)R^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), O-haloalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-N_3$  o  $-P(O)R^8R^9$ , donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

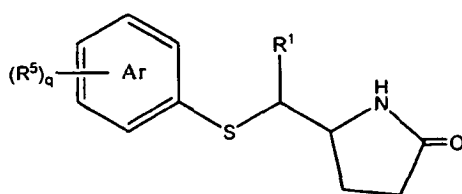
25  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son, cada uno independientemente, H,  $-OR^{14}$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $NHNHR^{15}$ ,  $NHOH$ ,  $CONH_2NHR^{15}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $CONR^{15}$ , halógeno, alcoxi, ariloxi, aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluoroenilmetoxi, adamantiloxi, un hidrocarburo ( $C_1-C_{20}$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

30  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, independientemente en cada una de sus ocurrencias, H,  $-OR^{15}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $NHNHR^{16}$ ,  $NHOH$ , un hidrocarburo ( $C_1-C_{20}$ ), alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo;

35  $R^{13}$  es  $NH_2$ , OH,  $-SO_2R^{16}$ ,  $-NHSO_2R^{16}$ ,  $C(=O)R^{17}$ ,  $NH(C=O)R^{17}$ ,  $-O(C=O)R^{17}$ , o  $-P(O)R^8R^9$ ; m es un número entero de 1 a 10; y q es cero o un número entero de 1 a 4, siempre que cuando  $R^5$  sea  $-C(=O)R^6$ ,  $R^5$  no se encuentre en posición orto con relación a la cadena lateral de azufre.

Tal como se prevé aquí, acilo se refiere a un sustituyente unido a través de un  $-C(=O)-$  y contiene de uno a diez carbonos. El grupo puede contener también heteroátomos tales como oxígeno y nitrógeno. Ejemplos de acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) incluyen acetilo, benzoilo, toluoilo, benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acrililo, oxalilo y  $-C(=O)N(R^{19})_2$ , donde R<sup>19</sup> es hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilheteroarilo, o tomados conjuntamente, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo. El heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo puede ser, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZ-piperazina o azepano. En un subconjunto de R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup> es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$ ; y R<sup>18</sup> puede ser H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi. En algunas realizaciones se pueden plantear otros grupos acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, de T.W. Greene y P.G.M. Wuts. El especialista en la técnica reconocerá que los grupos  $-C(=O)N(R^{19})_2$ , junto con el nitrógeno del anillo al que están unidos pueden denominarse también ureas.

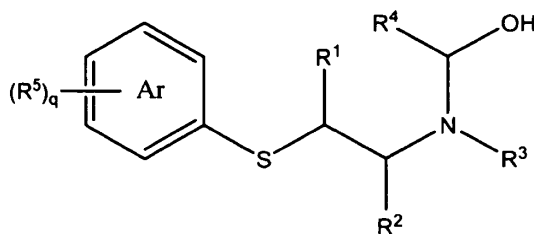
Como una alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados conjuntamente pueden formar un heterociclo que contiene nitrógeno oxo-sustituido. Los ejemplos incluyen pirrolidona, oxazolidinona o piperidinona. En estos heterociclos, el oxo será adyacente al nitrógeno, por ejemplo:



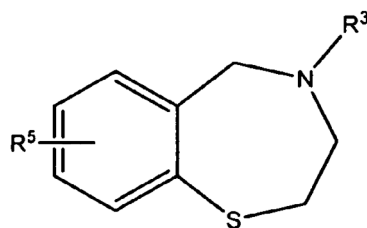
En el componente aldehído, R<sup>4</sup> puede ser H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo. Cada uno de los residuos arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano y haloalquilo. Cuando R<sup>4</sup> es H, el aldehído es formaldehído. El formaldehído *per se* es un gas y, por tanto, a menudo se manipula más fácilmente que uno de sus oligómeros y polímeros comerciales, a saber 1,3,5-trioxano y paraformaldehído. Similarmente, se puede emplear acetaldehído como su trímero comercial, paraldehído (2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano) o el aldehído es paraformaldehído. Para un especialista en la técnica quedará claro que se podría utilizar un multímero de cualquier aldehído en lugar del aldehído en el proceso de la invención.

El(los) sustituyente(s) del carbociclo, (R<sup>5</sup>)<sub>q</sub>, puede(n) ser independientemente H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)R<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N<sub>3</sub> o -P(O)R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>. En estos sustituyentes, R<sup>6</sup> puede ser H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo, heterocicilalquilo o arilalquilo; R<sup>7</sup> puede ser un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo, heterocicilalquilo o arilalquilo; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser independientemente H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), heterociclilo, heterocicilalquilo o aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> puede ser H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>-CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>6</sup> puede ser H o un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Cuando R<sup>5</sup> es -C(=O)R<sup>6</sup> y se encuentra en posición orto con relación a la cadena lateral de azufre, puede interferir en la reacción deseada y producir rendimientos más bajos de tiazepina.

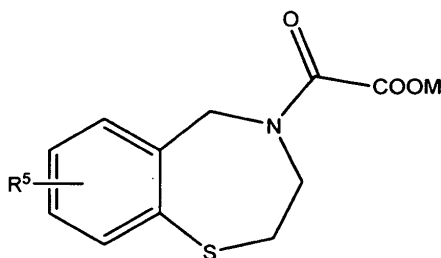
En un segundo aspecto de la invención, el anillo tiazepina se cierra en dos etapas en lugar de en una. El [2-(acilaminoetil)tio]areno reacciona con el aldehído citado anteriormente y una base para formar un [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



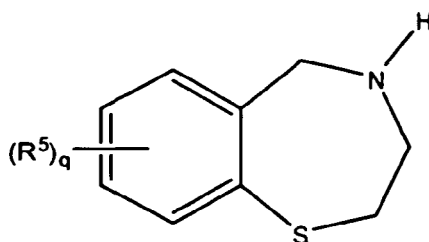
El [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno se trata con un ácido para formar la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[1,4]tiazepina. En una realización de la invención, cuando R<sup>3</sup> es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$  o un grupo protector de nitrógeno, OH, donde R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi, el proceso comprende la conversión de un compuesto de fórmula



en un compuesto de fórmula



- 5 La etapa de conversión se lleva a cabo por clivaje del grupo R<sup>3</sup> para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula



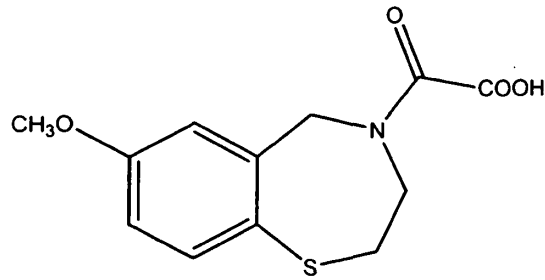
- 10 acilación de la 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato; y eliminación del éster. En una realización, el éster se elimina por hidrólisis. De acuerdo con esta realización, la hidrólisis se realiza mediante tratamiento del éster con una base o un ácido. En otra realización, sin embargo, cuando el éster incluye un grupo funcional clivable por hidrogenación (por ejemplo, éster de benzilo), el benzilo u otro grupo clivable puede ser eliminado por hidrogenación catalítica, por ejemplo utilizando H<sub>2</sub> y un catalizador metálico tal como Pd/C y Pt/C.

M puede ser H, amonio, un metal alcalino (por ejemplo sodio) o un metal alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio). El término "amonio" pretende incluir todos los tipos de compuestos de nitrógeno catiónicos, incluyendo arginina, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, N(alquil)H<sub>3</sub><sup>+</sup>, N(alquil)<sub>2</sub>H<sup>+</sup>, N(alquil)<sub>3</sub>H<sup>+</sup> y N(alquil)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

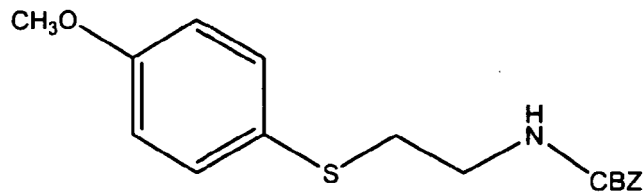
- 15 Un especialista en la técnica apreciará que los compuestos elaborados mediante los procesos de la presente invención pueden encontrarse en forma hidratada, por ejemplo como monohidrato, dihidrato, trihidrato y similares, o puede encontrarse en forma anhidra. Similarmente, los compuestos elaborados mediante los procesos de la presente invención pueden encontrarse en forma de solvato con un disolvente orgánico tal como un alcohol, por ejemplo metanolato, etanolato y similares.
- 20 En una realización, el proceso se lleva a cabo tal como se ha descrito anteriormente empleando materiales donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno y R<sup>3</sup> es COOR. El éster resultante se cliva para producir el ácido, que puede convertirse opcionalmente en sus sales, siendo M tal como se ha descrito anteriormente. En una realización actualmente preferente, M es sodio.

En otra realización de la invención, el proceso comprende la preparación de un compuesto de fórmula

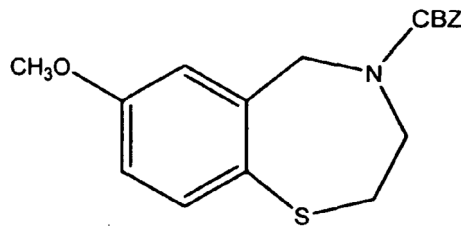




donde el [2-(acilaminoetil)tio]areno tiene la fórmula

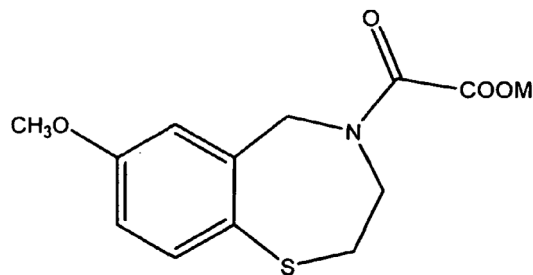


- 5 el aldehído es paraformaldehído y el ácido es ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico y la reacción proporciona una benzotiazepina CBZ-prottegida de fórmula



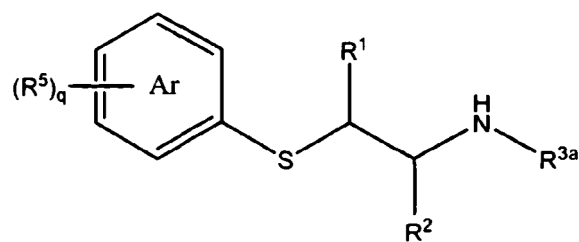
El grupo carbobenziloxi se cliva con un ácido para proporcionar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina, que es acilada con clorooxalato de metilo. El éster de metilo es hidrolizado con una base acuosa y luego acidificado hasta el compuesto ácido.

- 10 El compuesto ácido se convierte opcionalmente en un compuesto de fórmula

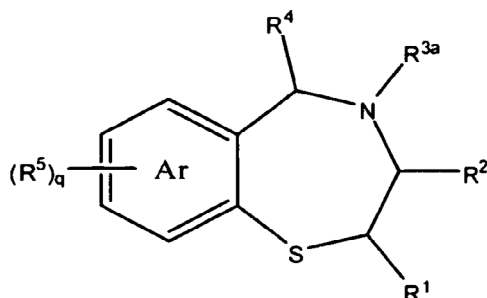


donde M es amonio, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

En otra realización de la invención, cuando R<sup>3</sup> es R<sup>3a</sup>, se prepara la 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[1,4]tiazepina mediante tratamiento de un [2-(acilaminoetil)tio]-areno de fórmula

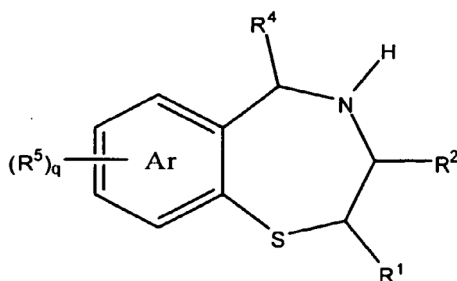


con un aldehído de fórmula  $R^4CHO$  o un multímero del mismo y un ácido, para producir un compuesto de fórmula

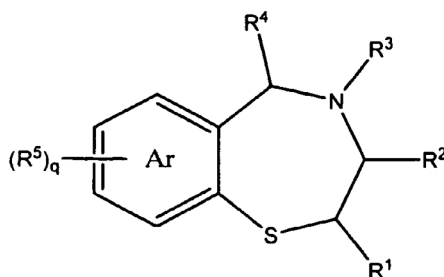


donde  $R^{3a}$  es un acilo( $C_1-C_{10}$ ) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$  o un grupo protector de nitrógeno, siendo  $R^{18}$  H, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

- 5 El sustituyente  $R^{3a}$  puede ser clivado además para producir una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida de fórmula



La 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida se acila además con  $R^3X$  para producir un compuesto de fórmula



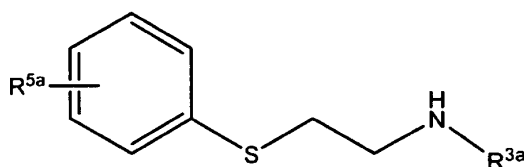
10

El sustituyente  $R^3$  es acilo( $C_1-C_{10}$ ),  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; y X es halógeno, aciloxi( $C_1-C_{10}$ ) o un residuo éster activado.

15

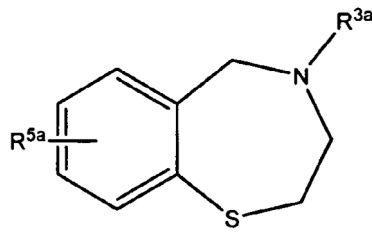
En una realización específica, el sustituyente  $R^3$  es t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benziloxicarbonilo sustituido o fluorenilmetoxicarbonilo; y  $R^3X$  es un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato o un cloruro carbámico.

En una realización específica, el compuesto [2-(acilaminoetil)tio]areno tiene la fórmula

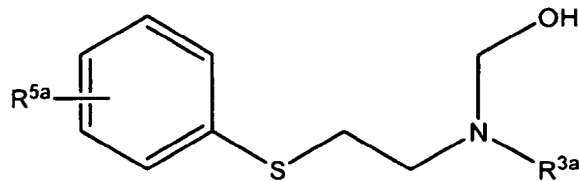


20

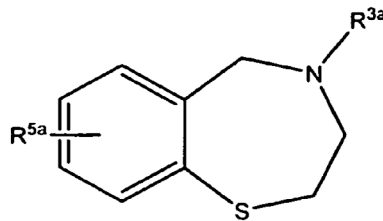
y se puede someter a reacción con formaldehído o un multímero del mismo y un ácido para formar una benzotiazepina protegida de fórmula



o con formaldehído o un multímero del mismo y una base para formar un [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benceno de fórmula

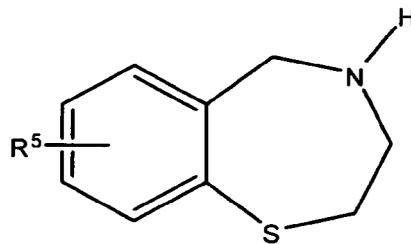


- 5 El [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benceno puede reaccionar además con un ácido para proporcionar una benzotiazepina protegida de fórmula

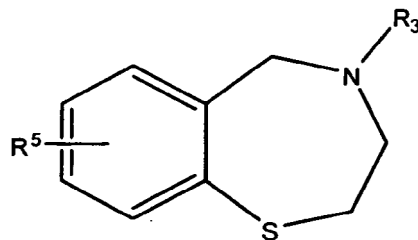


- 10 El sustituyente R<sup>3a</sup> es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula -C(=O)-R<sup>18</sup> o un grupo protector de nitrógeno, el sustituyente R<sup>5a</sup> es H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), el sustituyente R<sup>6</sup> es H o un hidrocarburo(C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>); y el sustituyente R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

Además, el clivaje resulta en el compuesto de fórmula

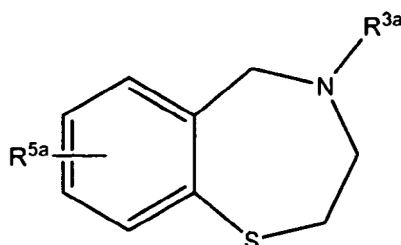


- 15 El compuesto puede además acilarse con R<sup>3</sup>X para obtener un compuesto de fórmula

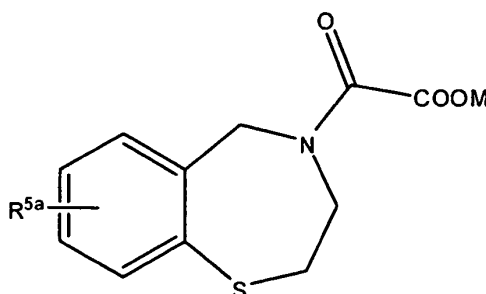


El sustituyente  $R^3$  es acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); P(O)R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(=O)-R<sup>10</sup>, C(=S)-R<sup>11</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>, un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, donde cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno independientemente H, -OR<sup>14</sup>, -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, NHNHR<sup>15</sup>, NHOH, CONH<sub>2</sub>NHR<sup>15</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, CONR<sup>15</sup>, halógeno, alcoxi, ariloxi, aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluoroenilmetoxi, adamantiloxi, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, pudiendo cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; R<sup>13</sup> es NH<sub>2</sub>, OH, -SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, C(=O)R<sup>17</sup>, NH(C=O)R<sup>17</sup>, -O(C=O)R<sup>17</sup>, o -P(O)R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>; m es un número entero de 1 a 10; R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> son, independientemente en cada una de sus ocurrencias, H, -OR<sup>15</sup>, -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, NHNHR<sup>16</sup>, NHOH, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, pudiendo cada arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup>, junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo; y X es halógeno, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un residuo éster activado.

En otra realización, se lleva a cabo otra conversión de un compuesto de fórmula



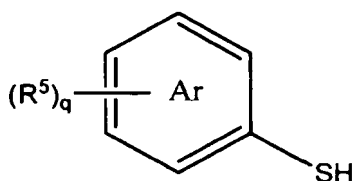
en un compuesto de fórmula



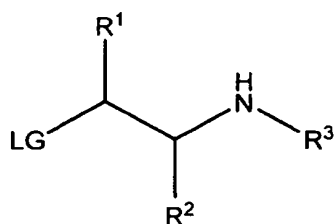
donde M es H, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo, mediante clivaje del grupo R<sup>3a</sup> para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilación de la 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato e hidrólisis del éster.

La etapa de hidrólisis comprende el tratamiento del éster con una base o un ácido y, opcionalmente, cuando M es H, acidificación. Opcionalmente, cuando M es H, el producto resultante se convierte en una sal del mismo. M podría ser un catión tal como Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup> o amonio.

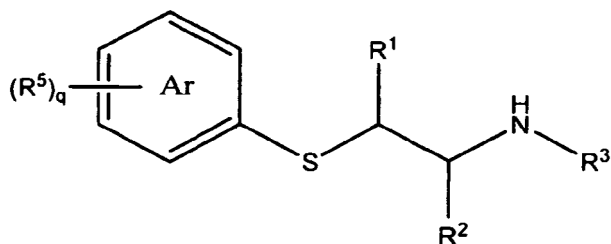
El compuesto [2-(acilaminoetil)tio]areno utilizado en el cierre de anillo en una etapa y en dos etapas se puede obtener mediante reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

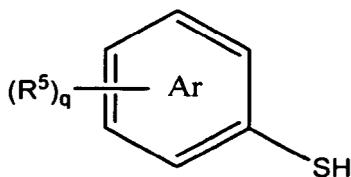


para proporcionar un compuesto de fórmula

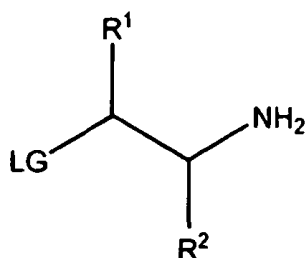


- 5 opcionalmente en presencia de una base. LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol. Los grupos salientes de desplazamiento por tiol son conocidos en la técnica. Incluyen halógenos y sulfonatos. Los ejemplos incluyen cloro, iodo, bromo, metanosulfonato, toluensulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, nitrofenilsulfonato y bromofenilsulfonato.

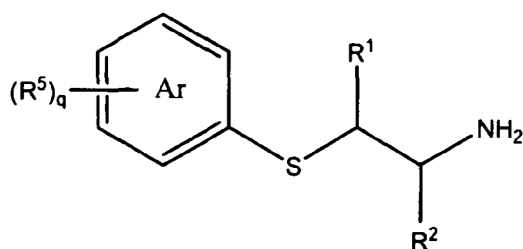
En otra realización, el compuesto [2-(acilaminoetil)tio]areno se puede obtener por reacción de un compuesto de fórmula



- 10 con un compuesto de fórmula



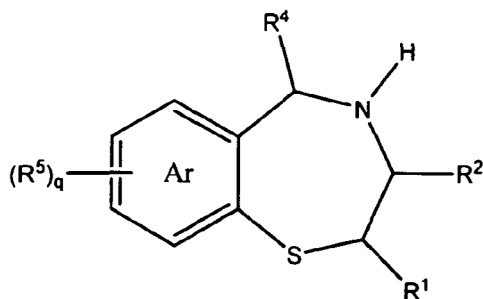
para proporcionar un compuesto de fórmula



- 15 opcionalmente en presencia de una base. El sustituyente de acilo  $R^3$  se puede añadir en una segunda etapa de la reacción por medio de un compuesto de fórmula  $R^3X$ , opcionalmente en presencia de una base. LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol y X es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por amina. Por tanto,  $R^3X$  puede ser un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato, un cloruro de sulfonilo o un cloruro carbámico. "Éster activado" es un término bien conocido en la técnica, particularmente en la técnica de la síntesis peptídica, para indicar aquellos ésteres capaces de experimentar una reacción de sustitución con aminas para

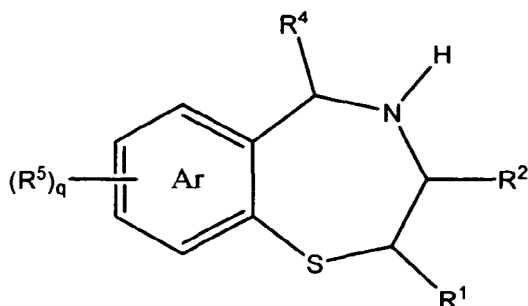
- 5 formar amidas. El término incluye ésteres "activados" por sustituyentes cercanos aceptores de electrones. Los ejemplos incluyen ésteres fenólicos, particularmente ésteres fenólicos electronegativamente sustituidos, tales como ésteres de pentafluorofenol, O-ésteres de isourea, como los producidos por la interacción con carbodiimidas, O-ésteres de N-hidroxiimidas y N-hidroxi-heterociclos. Los ejemplos específicos incluyen S-t-butil, S-fenil, S-2-piridil, N-hidroxipiperidin, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxiftalimida y N-hidroxibenzotriazol ésteres.

En otra realización, la invención comprende un proceso desde la 2,3,4,5-tetrahidro[1,4]tiazepina mediante clivaje del grupo  $R^3$  para obtener un compuesto de fórmula

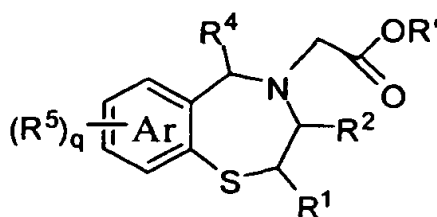


- 10 seguido de reacción con un compuesto de fórmula  $R^3X$ , opcionalmente en presencia de una base; siendo X un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por amina.  $R^3X$  se elige de entre un cloruro de ácido, anhídrido de ácido, éster activado, cloroformato y cloruro carbámico.

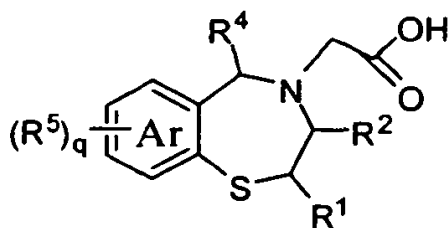
En una realización particular, el compuesto de fórmula



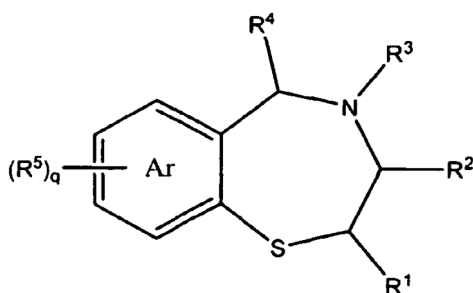
- 15 se somete a reacción con un compuesto de fórmula  $X-CH_2-COOR'$ , donde X es un halógeno y  $R'$  es un alquilo, para formar un compuesto éster de fórmula:



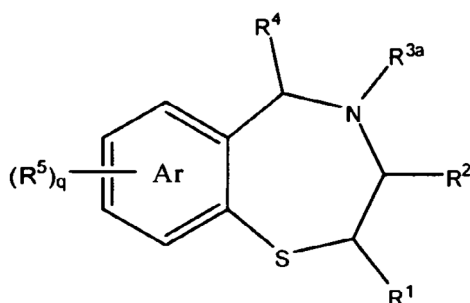
Seguido de hidrólisis del éster para formar un compuesto de fórmula:



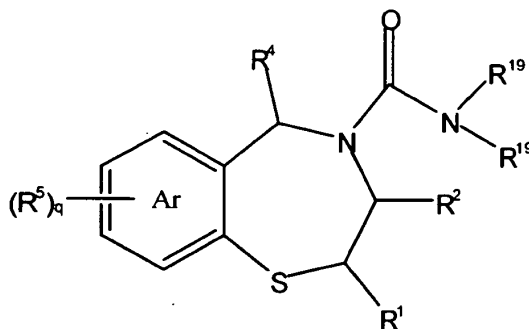
En una realización particular, la presente invención proporciona métodos para preparar un compuesto de fórmula



- 5 donde Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y q son como se han definido anteriormente y R<sup>3</sup> es -C(=O)-R<sup>20</sup>, donde R<sup>20</sup> es N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub>, seleccionándose cada R<sup>21</sup> independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilario, alquilheterociclilo, o alquilheteroarilo; o tomados conjuntamente, N(R<sup>21</sup>)<sub>2</sub> representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo. El heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo puede ser, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZ-piperazina o azepano. De acuerdo con esta realización, el método comprende la reacción de un compuesto de fórmula

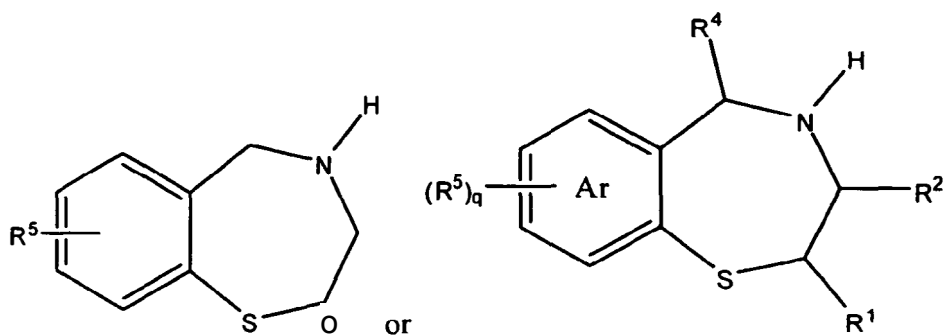


- 10 donde Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y q son los definidos anteriormente y R<sup>3a</sup> es -C(=O)-R<sup>21</sup>, donde R<sup>21</sup> es alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi, con una amina de fórmula HN(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, siendo cada R<sup>19</sup> independientemente como se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula



- 15 Esta realización tiene las ventajas de una síntesis simple y de alto rendimiento de los carbamatos mediante los métodos de la presente invención y después la conversión de los carbamatos en derivados ureicos en un proceso simple y eficaz que proporciona un producto de alta calidad con un alto rendimiento.

Es evidente para un especialista en la técnica que los compuestos de fórmula



pueden utilizarse como material de partida para preparar diversos compuestos de 1,4-benzotiazepina, tales como los que se describen en las solicitudes de patente de Estados Unidos N° 11/506.285 (US 2007/0173482), 11/212.413 (US 2007/0049572), 11/212.309 (US 2006/0194767) y 10/809.089 (US 2005/0215540).

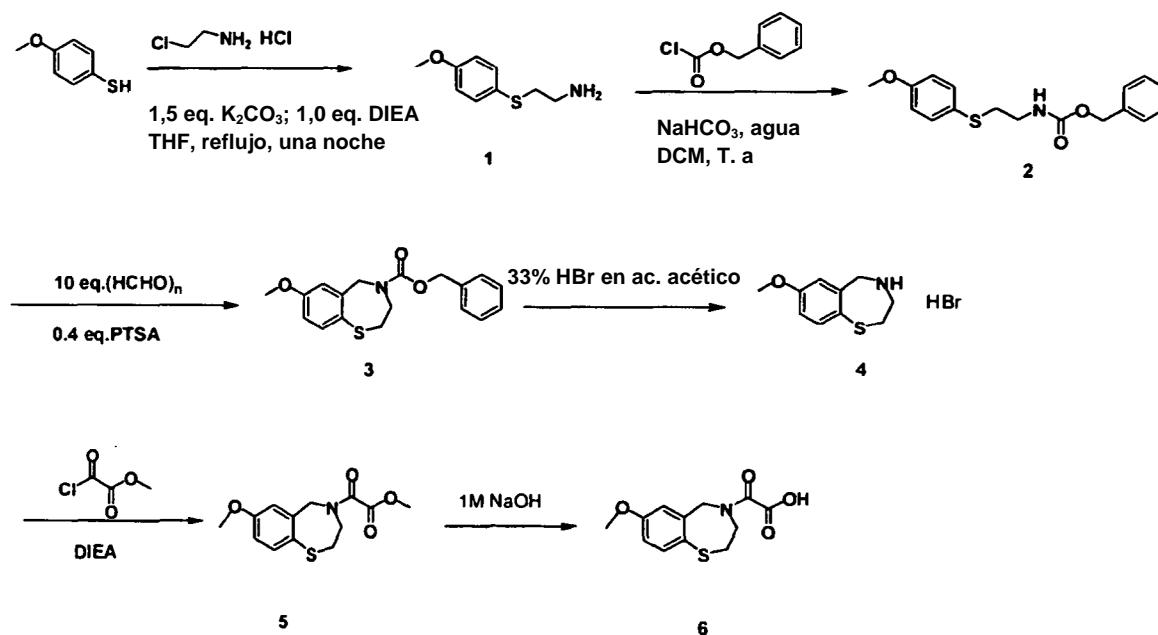
## 5 Ejemplos

A continuación se muestran ejemplos de procesos que se encuentran dentro del alcance de la invención.

**Ejemplo 1: Síntesis de ácido 2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-oxoacético (6) (Esquema 2)**

**4(5H)-il)-2-**

## 10 Esquema 2



### 2-(4-metoxifeniltio)etanoamina (1)

Se mezclaron en 200 ml de THF 4-metoxitiofenol (50 g, 0,357 mol), monoclorhidrato de 2-cloroetilamina (39,8 g, 0,343 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78,8 g, 0,57 mol) y diisopropil-etilamina (32 ml, 0,178 mol). Se desgasificó la mezcla durante 5 minutos bajo presión reducida y se sometió a reflujo bajo argón durante una noche. Se eliminó el disolvente y se añadió agua (300 ml) al matraz. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 200 ml). Se recogieron los orgánicos, se eliminó el diclorometano y se añadieron 50 ml de HCl concentrado, seguido de 200 ml de agua. Se extrajo la solución con EtOAc/hexano 1:1 (3 x 200 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH 10 con NaOH 2M y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación de disolvente proporcionó 61 g del compuesto diana en forma de un líquido incoloro con un rendimiento del 97%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,88-2,80 (m, 4H), 1,44 (s, 2H).



**2-(4-metoxifeniltio)etilcarbamato de bencilo (2)***Primer método*

5 A un matraz conteniendo el compuesto **1** (8,0 g, 43,7 mmol), bicarbonato de sodio (12,1 g, 144 mmol), agua (100 ml) y diclorometano (200 ml) se añadió cloroformato de bencilo (8,2 g, 48,1 mmol, diluido en 100 ml de diclorometano) gota a gota a 0°C. Después de la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recogió la capa orgánica y se extrajo la solución acuosa con 100 ml de diclorometano. La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y se trituró el sólido resultante con 200 ml de THF/hexano (1:10). Se recogió el sólido y se secó, dejando el producto diana (12,9 g) con un rendimiento del 93%.

*Método alternativo*

10 A una solución del compuesto **1** (10 g, 54,6 mmol) y trietilamina (15 ml, 106 mmol) en 200 ml de diclorometano se añadió cloroformato de bencilo (7,24 ml, 51,5 mmol, diluido en 100 ml de diclorometano) gota a gota a 0°C. Después de la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó por filtración el sólido. Se extrajo la solución con 100 ml de HCl 0,1M y 100 ml de carbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido blanco, que se agitó en 200 ml de THF/hexano (1:20) durante tres horas. Se recogió el sólido por filtración para producir 14,2 g del compuesto diana con un rendimiento del 87%.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (m, 7H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,07 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,10 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H).

**7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (3)**

20 Una mezcla del compuesto **2** (7,3 g, 23 mmol), paraformaldehído (6,9 g, 0,23 mol) y ácido *p*-toluensulfónico (1,45 g, 7,6 mmol) en 250 ml de tolueno se agitó a 70°C durante una noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se separó por filtración el sólido. La solución se extrajo con carbonato de sodio saturado (100 ml) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se obtuvo el producto diana (7,4 g) en forma de un líquido después de eliminar el disolvente con un rendimiento del 97%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 0,77 H), 7,32 (m, 5,60 H), 7,07 (d, J = 2,7 Hz, 0,33 H), 6,68 (m, 1,30 H), 5,04 (s, 2H), 4,59 (ss, 2H), 3,96 (ancho, 1,80), 3,80 (ss, 1,23 H), 3,55 (s, 1,97H), 2,76 (m, 2H).

**25 Bromhidrato de 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina (sal 4HBr)***Primer método*

30 Al compuesto **3** (4,2 g, 12,8 mmol) se añadió una solución de HBr (33% en ácido acético, 10 ml). Después de la adición, comenzó a formarse dióxido de carbono, formándose un sólido blanco. Se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se añadió a la mezcla dietil éter (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se recogió por filtración el sólido y se lavó con dietil éter. Se secó al vacío el sólido para producir 3,40 g del compuesto diana con un rendimiento del 91,8%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9,02 (ancho, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 2,96 (m, 2H).

*Método alternativo (base libre 4a)*

35 El compuesto **3** (10 g, 30 mmol) se mezcló con 50 ml de HCl concentrado, 50 ml de agua y 30 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 100°C durante una noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mayoría del disolvente y el HCl se eliminó bajo presión reducida. Se añadió agua (100 ml) a la solución y el sólido se separó por filtración. La solución acuosa se extrajo con EtOAc/hexano (1:1, 3 x 100 ml) y se basificó por adición de 15 g de NaOH. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 150 ml). La solución combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente proporcionó un líquido, que se solidificó después de reposar a temperatura ambiente, dejando 6,2 g del compuesto diana.

40 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,7, 8,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (ancho, 1,80), 3,76 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,68 (m, 2H).

**2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)-2-oxoacetato de metilo (5)**

45 A una solución del compuesto **4** (580 mg, 2,97 mmol) y diisopropil-etilamina (1,0 ml, 5,5 mmol) en 20 ml de diclorometano se añadió cloroacetato de metilo (301 µl, 3,27 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluyó con 40 ml de diclorometano y se extrajo con HCl 1M (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La eliminación de disolvente proporcionó el compuesto diana (740 mg) con un rendimiento del 89%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,76 (ancho, 2H), 4,06 (m, 0,6H), 3,87 (m, 7,4H), 2,81 (m, 2H).

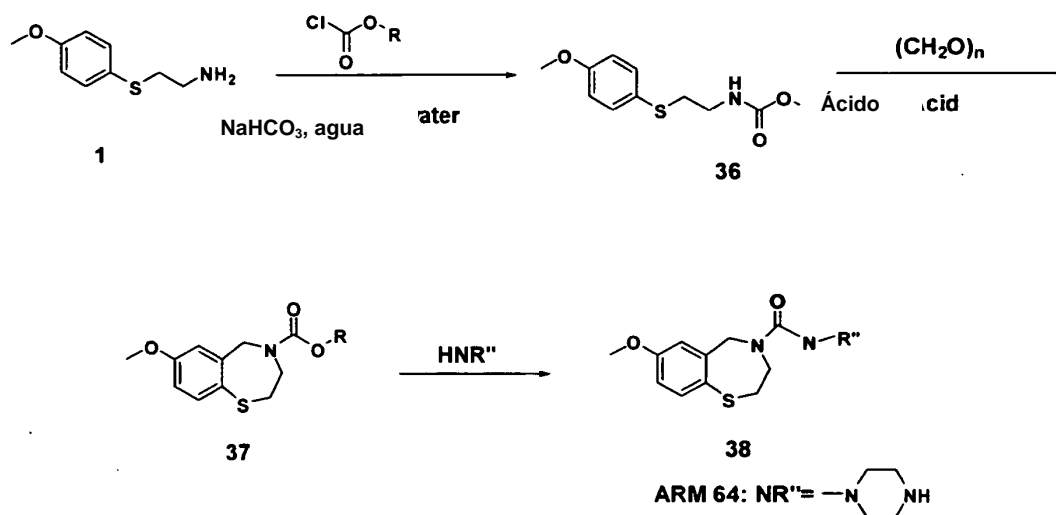
#### Ácido 2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(SH)-il)-2-oxoacético (6)

5 El compuesto **5** (740 mg) se disolvió en 30 ml de una mezcla de THF, metanol y NaOH 1M (1:1:1). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se acidificó con HCl 1N. Se eliminó el disolvente orgánico y el sólido resultante se recogió y lavó con agua. El sólido se secó bajo vacío para producir 600 mg de un sólido con un rendimiento del 85%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,43 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,66 (ss, 2H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,73 (ss, 3H), 2,83 (m, 2H).

10 **Ejemplo 2: Síntesis del compuesto 38 (por ejemplo 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(piperazin-1-il)metanona (ARM064) (Esquema 3)**

#### Esquema 3

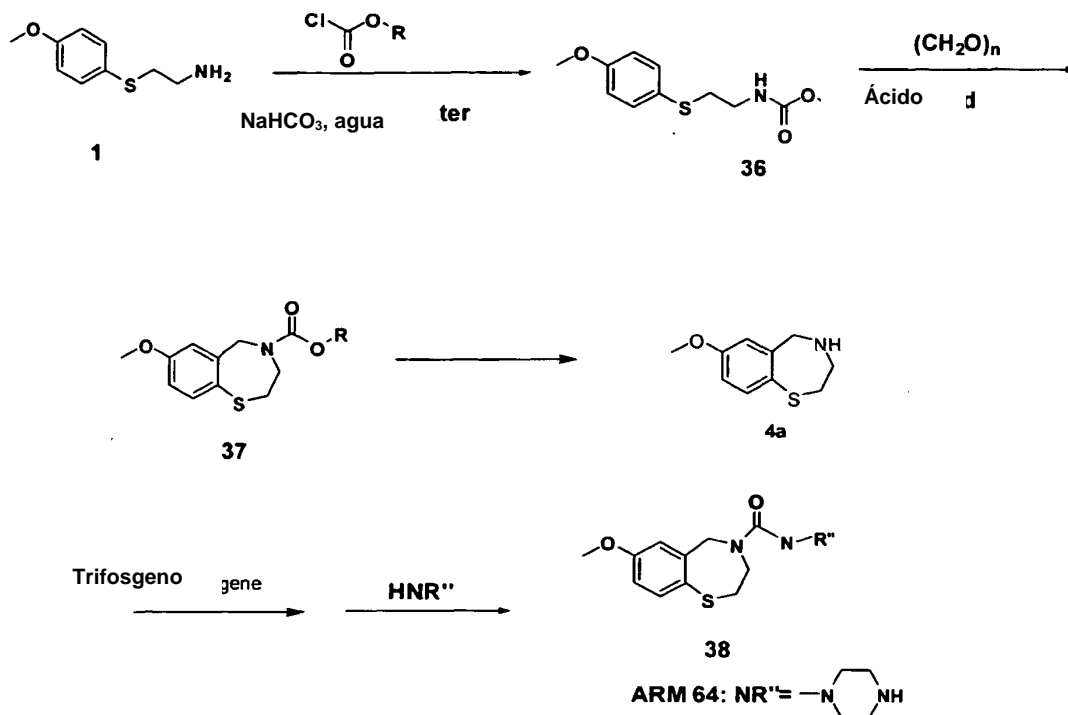


15 El compuesto **1** reacciona con ClC(=O)OR para formar el compuesto **36**, donde R es fenilo, 4-NO<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, bencilo, alilo, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u otro grupo que, junto con el oxígeno al que está unido, podría actuar como grupo saliente cuando se somete a reacción con una amina. El compuesto **36** se somete a reacción con (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> en ácido para formar el compuesto **37**. El calentamiento de la mezcla del compuesto **37** y una amina (HNR'') en presencia de una base o un catalizador tal como Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (Janda, K.D. y col., Tetrahedron 2004, 60, 3439), o γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Vauthey, I. y col., Tetrahedron Lett. 2000, 41, 6347), proporciona el compuesto **38**. Alternativamente, la reacción entre el compuesto **37** y la amina (HNR'') puede catalizarse con un catalizador metálico tal como Zr(Ot-Bu)<sub>4</sub> (Porco, J.A. y col., Organic Lett. 2007, 1517). Para la preparación de ARR4064, HNR'' es piperazina o una piperazina Boc-protégida. Cuando se utiliza una piperazina Boc-protégida, el grupo Boc puede ser eliminado en un ácido tal como TFA. El compuesto resultante **38** es ARM064. Rendimiento: 85%-95%.

20

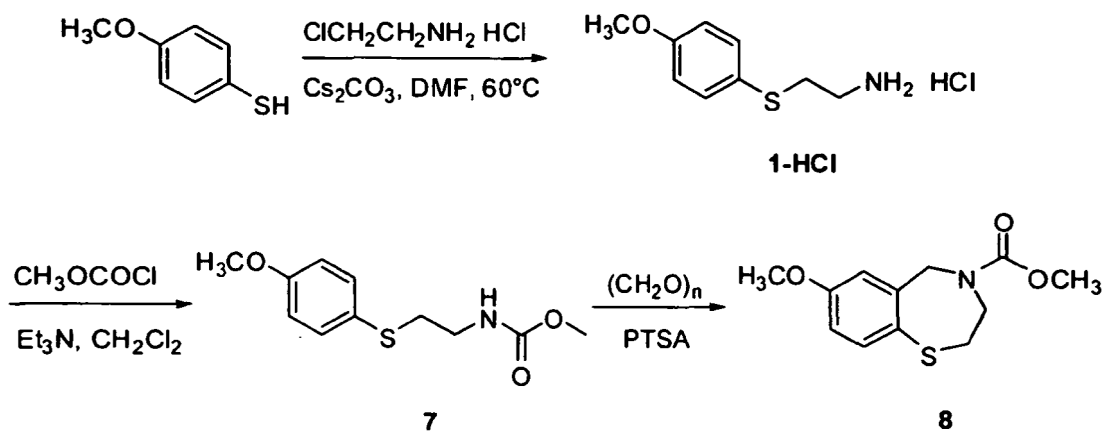
Ejemplo 3: Síntesis del compuesto 38 (por ejemplo 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(piperazin-1-il)metanona (ARM064) (Esquema 4)

Esquema 4



El compuesto 1 se somete a reacción con ClC(=O)OR para formar el compuesto 36, donde R es fenilo, 4-NO<sub>2</sub>-fenilo, metilo, etilo, bencilo, alilo, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u otro grupo que pueda actuar como grupo saliente cuando se somete a reacción con una amina. El compuesto 36 reacciona con (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> en ácido para formar el compuesto 37. Entonces, el grupo carbamato es eliminado para proporcionar la amina libre, el compuesto 4a. Cuando R es bencilo, el carbamato 37 se puede convertir en el compuesto 4 o su base libre compuesto 4a, tal como se describe en el Ejemplo 1 con respecto a la conversión del compuesto 3 en los compuestos 4 y 4a. El compuesto 4a (ó 4) se somete a reacción con trifosgeno seguido de una amina (HNR'') opcionalmente en presencia de una base. Para la preparación de ARM064, HNR'' es preferentemente una piperazina Boc-prottegida. Cuando se utiliza una piperazina Boc protegida, el grupo Boc puede ser eliminado en un ácido tal como TFA. El compuesto resultante 38 es ARM064.

Ejemplo 4: Síntesis de 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato (8) de metilo (Esquema 5)



Clorhidrato de 2-(4-metoxifeniltio)etanoamina (1-HCl)

Una mezcla de 4-metoxibenzenotiol (25 g), clorhidrato de 2-cloroetilamina (1,1 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 eq.) en DMF (200 ml) se agitó a 60°C durante 2 días. Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida y se disolvió el producto bruto en 300 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y se concentró bajo presión reducida.

Se disolvió el residuo en 200 ml de HCl 1N y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). La evaporación de la fase acuosa proporcionó el producto deseado en forma de una sal  $\cdot$ HCl y como un sólido blanco. Rendimiento: 34,8 g, 91% (La amina libre puede obtenerse por tratamiento de la sal con NaOH 1N).

### 2-(4-metoxifenil)etilcarbamato de metilo (7)

5 A una solución del compuesto 1·HCl (0,466 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) enfriado hasta  $\sim 0^\circ\text{C}$ , se añadió clorofornato de metilo (1,1 eq) y trietilamina (2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a  $0^\circ\text{C}$  y se lavó con HCl 1N y con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto 7 en forma de un sólido blanco con un rendimiento de 480 mg, 98%.

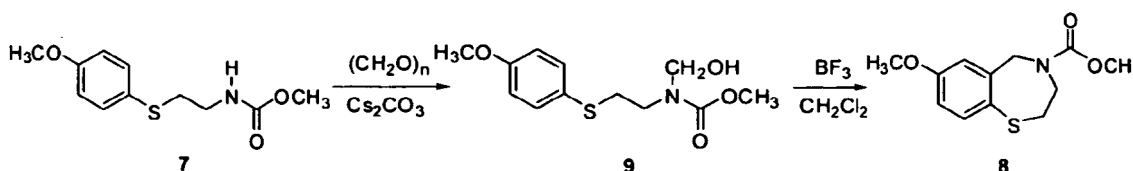
10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,1 (ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

### 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de metilo (8)

15 Una mezcla del compuesto 7 (95 mg), paraformaldehído (95 mg, exceso), ácido *p*-toluensulfónico (30 mg) en benceno (4 ml) se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante una noche. El análisis por TLC mostró una nueva mancha y la total desaparición del material de partida. La filtración, seguida de concentración y cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  produjo 92 mg del producto puro 8. Rendimiento: 95%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40 (d, 0,6H),  $\delta$ : 7,38 (d, 0,4H), 6,98 (s, 0,4H), 6,80 (s, 0,6H), 6,61 (d, 1H), 4,35 (s, 0,4 x 2H), 4,30 (s, 0,6 x 2H), 3,89 (s, ancho, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 0,6 x 3H), 2,90 (m, 2H).

### Ejemplo 5: Síntesis de 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de metilo (8) (Esquema 6)

#### Esquema 6



### 20 Hidroximetil-(2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de metilo (9)

Una mezcla del compuesto 7 (2,0 g), paraformaldehído (1,5 g),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,2 eq.) en THF (50 ml) se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La filtración y concentración del disolvente produjo el producto del título 9 en forma de un sólido blanco puro. Rendimiento: 2,2 g, 98%.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,4 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,7 (ancho, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

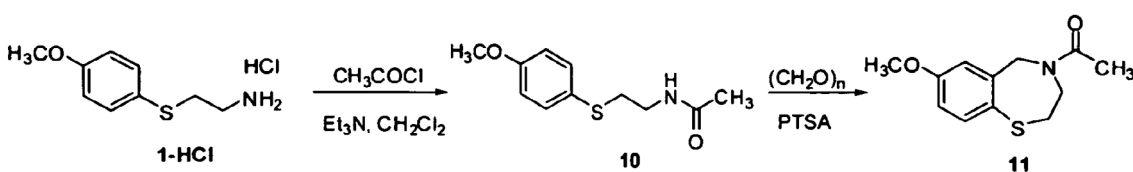
### 25 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de metilo (8)

Una solución del compuesto 9 (20,0 mg) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se trató con 1,1 eq. de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  bajo Ar. La mezcla se agitó durante una noche y se lavó con HCl 1N y  $\text{NaCHO}_3$  saturado. La eliminación del disolvente produjo el producto bruto y el análisis por TLC mostró una mancha más importante. El producto bruto se purificó además sobre columna de  $\text{SiO}_2$  para proporcionar el compuesto del título (16 mg). La estructura se confirmó mediante NMR y la comparación de TLC con la muestra auténtica preparada mediante reacción de 7-MeO-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina con clorofornato de metilo.

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,40 (d, 0,6H),  $\delta$ : 7,38 (d, 0,4H), 6,98 (s, 0,4H), 6,80 (s, 0,6H), 6,61 (d, 1H), 4,35 (s, 0,4 x 2H), 4,30 (s, 0,6 x 2H), 3,89 (s, ancho, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 0,6 x 3H), 2,90 (m, 2H).

### Ejemplo 6: Síntesis de 1-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)etanon (11) (Esquema 7)

#### 35 Esquema 7



### N-(2-(4-metoxifenil)etil)acetamida (10)

A una solución del compuesto 1·HCl (0,44 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) enfriado a  $\sim 0^\circ\text{C}$ , se añadió cloruro de acetilo (1,0 ml) y trietilamina (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$  y se lavó con HCl 1N y  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Se

eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **10** en forma de un sólido (puro por TLC y NMR). Rendimiento: 0,5 g.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,90 (s, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,1 (s, 3H).

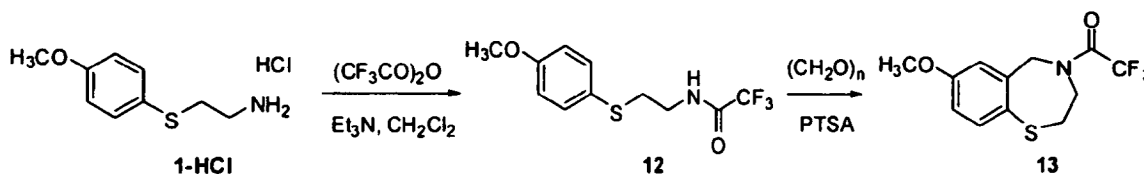
#### 5 1-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)etanona (**11**)

Una mezcla del compuesto **11** (70 mg), paraformaldehído (70 mg), ácido *p*-toluensulfónico (40 mg) en benceno (4 ml) se agitó a 70°C durante una noche. La filtración, seguida del lavado con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> y proporcionó el compuesto diana (**11**) con un rendimiento del 91%.

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,50 (d, 0,6H), δ: 7,38 (d, 0,4H), 7,10 (s, 0,4H), 6,80 (s, 0,6H), 6,70 (m, 1H), 4,70 (s, 0,4 x 2H), 4,60 (s, 0,6 x 2H), 4,10 (s, ancho, 0,6 x 2H), 3,90 (s, ancho, 0,4 x 2H), 3,80 (s, 0,4 x 3H), 3,79 (s, 0,6 x 3H), 2,90 (m, 2H), 2,2 (s, 0,4 x 3H), 2,06 (s, 0,6 x 3H).

**Ejemplo 7: Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)etanona (**13**) (Esquema 8)**

#### 15 Esquema 8



#### 2,2,2-trifluoro-N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)acetamida (**12**)

20 A una solución del compuesto **1** (como clorhidrato, 1,8 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) enfriado a ~ 4°C se añadió anhídrido trifluoroacético (1,1 eq.) y trietilamina (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se lavó con HCl 1N y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **12** en forma de un sólido (puro por TLC y NMR). Rendimiento: 2,5 g.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

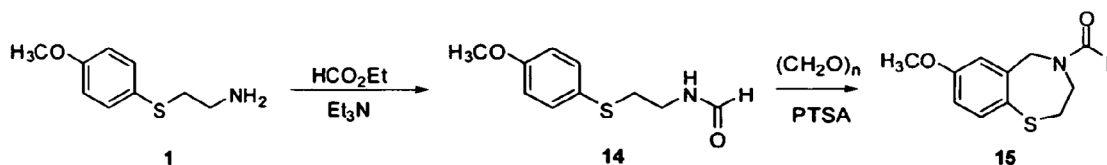
#### 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)etanona (**13**)

25 Una mezcla del compuesto **12** (100 mg), paraformaldehído (100 mg), ácido *p*-toluensulfónico (60 mg) en tolueno (10 ml) se agitó a 80°C durante una noche. La filtración, seguida del lavado con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado proporcionó el producto bruto **13** con un rendimiento estimado del 70% aprox. por TLC y NMR.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,45 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,9 (m, 2H).

**Ejemplo 8: Síntesis de 7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carbaldehído (**15**) (Esquema 9)**

#### Esquema 9



30

#### N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)formamida (**14**)

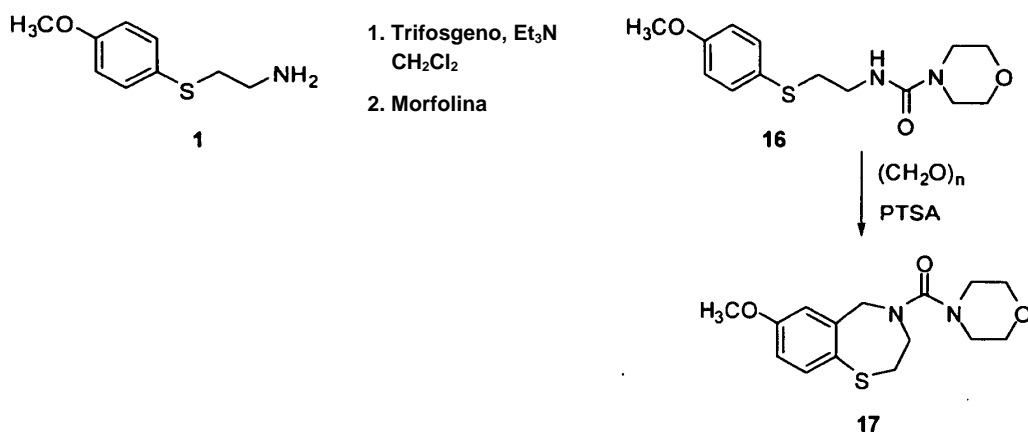
35 Una solución del compuesto **1** (550 mg) y Et<sub>3</sub>N (1 ml) en HCO<sub>2</sub>Et (20 ml) se sometió a reflujo durante 12 horas. Se enfrió la mezcla y se lavó con HCl 1N y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **14** en forma de un sólido: 606 mg. El producto bruto apareció puro mediante TLC y NMR y se utilizó para la siguiente etapa de la reacción sin más purificación.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,15 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,2 (s, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

**-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carbaldehído (15)**

Una mezcla del compuesto **14** (100 mg), paraformaldehído (100 mg), ácido *p*-toluensulfónico (60 mg) en benceno (5 ml) se agitó a 70-75°C durante 2 días. La filtración, el lavado con NaHCO<sub>3</sub> saturado y la concentración proporcionaron el producto bruto **15** con un rendimiento estimado del 70% aprox. mediante TLC y NMR.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,2 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,80 (s, ancho, 2H), 4,10 (s, ancho, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (m, 2H).

**Ejemplo 9: Síntesis de (7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(morfolin)metanona (17) (Esquema 10)****Esquema 10****N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)morfolin-4-carboxamida (16)**

10 A una solución del compuesto **1** (400 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió trifosgeno (1,0 eq.) y trietilamina (2,5 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió morfolina (3,0 eq.). Se agitó la reacción hasta que la TLC determinó que había finalizado (~ 4 horas) y se lavó con HCl 1N y NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 10 ml). Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para dar el producto **16** (520 mg). El producto bruto apareció puro mediante TLC y NMR y se utilizó para la siguiente etapa de la reacción sin más purificación.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

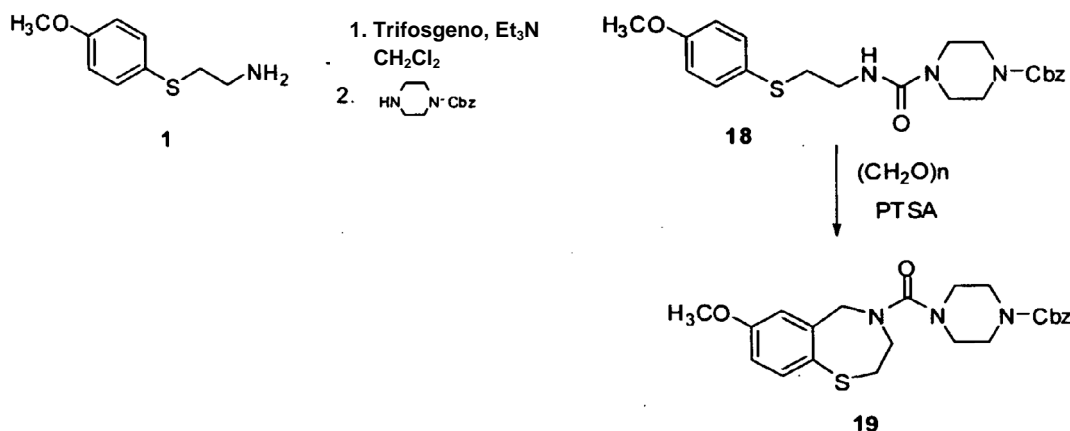
**(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(morfolin)metanona (17)**

20 Una mezcla del compuesto **16** (100 mg), paraformaldehído (110 mg), ácido *p*-toluensulfónico (60 mg) en benceno (5 ml) se agitó a 70-75°C durante 14 horas. La solución de reacción se filtró, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se concentró para proporcionar el producto bruto del título **17** con un rendimiento estimado del 50% aprox. mediante TLC y NMR. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) proporcionó una muestra pura para la confirmación de la estructura.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, ancho, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

**Ejemplo 10: Síntesis de 4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (19) (Esquema 11)**

## Esquema 11



## 4-(2-(4-metoxifeniltio)etilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (18)

A una solución del compuesto **1** (183 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió trifosgeno (0,7 eq.) y trietilamina (1,0 eq.) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron *N*-Cbz-piperidina (1,5 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se lavó con HCl 1N y  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 x 5 ml). Los disolventes se eliminaron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto del título **18**, que se purificó mediante cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc 10:1). Rendimiento: 360 mg.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,4 (d, 2H), 7,30 (s, 5H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, ancho, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

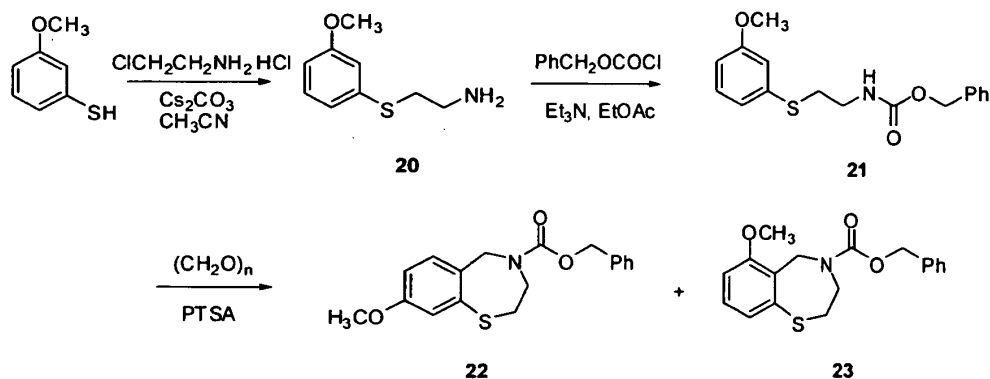
## 10 4-(7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (19)

Una mezcla del compuesto **18** (30 mg), paraformaldehído (100 mg), ácido *p*-toluensulfónico (30 mg) en benceno (5 ml) se agitó a  $70-75^\circ\text{C}$  durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se concentró para proporcionar el producto bruto **19** que se purificó mediante cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc 10:1). Rendimiento: 21 mg, 69%.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7,4 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, ancho, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

Ejemplo 11: Síntesis de 8-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (**22**) y 6-metoxi-2,3-dihidrobenzo-[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (**23**) (Esquema 12)

## Esquema 12



20

## 2-(3-metoxifeniltio)etanoamina (20)

Una mezcla de 3-metoxibencenotiol (5 g), clorhidrato de 2-cloroetilamina (1,1 eq.) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,2 eq.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 horas. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (100 ml), y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 ml). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto **20** (Rendimiento: 6,2 g, 95%), que apareció puro mediante TLC y NMR y se utilizó para la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

25

**2-(3-metoxifenil)etilcarbamato de bencilo (21)**

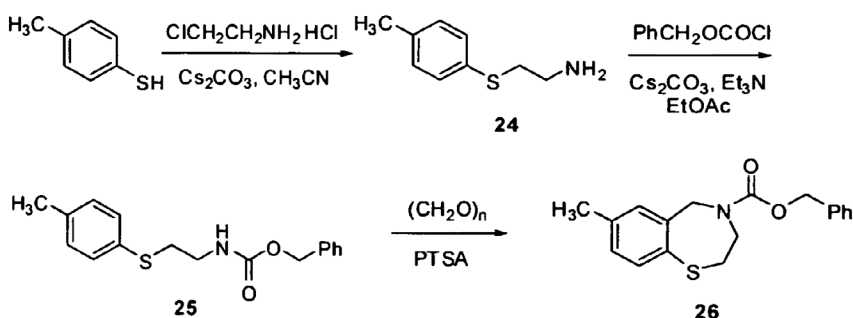
5 A una solución del compuesto **20** (1,0 g) en EtOAc 850 ml) enfriado a ~ 0°C se añadió clorofornato de bencilo (1,1 eq.) y trietilamina (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se lavó con HCl 1N y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml). Los disolventes se eliminaron por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto del título. La purificación mediante cromatografía dio **21** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 1,61 g.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (s, 5H), 7,2 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,15 (s, ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

10 **8-metoxi-2,3-dihidrobenzo [f] [1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (22) y 6-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (23)**

Una mezcla del compuesto **21**, paraformaldehído (100 mg), ácido *p*-toluensulfónico (50 mg) en benceno (5 ml) se agitó a 76°C durante 20 horas. La filtración seguida de concentración y cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> produjo una mezcla de los productos **22** y **23** en una relación 50:1. Rendimiento total: 83 mg.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,80 (d, 0,5 x 1H), 7,45-7,2 (m, 6H), 7,08 (m), 6,95 (s, 0,4 x 1H), 6,80 (d), 6,68 (d), 6,70 (d, 0,6 x 1H), 5,1 (s), 5,0 (s), 4,7 (s, ancho), 4,6 (s), 4,05 (s, ancho, 2H), 3,82 (s, 0,6 x 3H), 3,80 (s, 0,3 x 3H), 2,8 (m, 2H).

**Ejemplo 12: Síntesis de 7-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)- carboxilato de bencilo (26) (Esquema 13)****Esquema 13****2-(*p*-tolil)etanoamina (24)**

20 Una mezcla de 4-metilbencenotiol (1,24 g), 2-cloroetilamina HCl (2,3 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,3 g) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se agitó a 50°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadieron EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 30 ml) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto **24**. Rendimiento: 1,67 g, 95%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,27 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,3 (s, 3H).

25 **2-(*p*-tolil)etilcarbamato de bencilo (25)**

30 A una solución del compuesto **24** (1,60 g) en EtOAc (100 ml) se añadieron clorofornato de bencilo (2,0 g, 1,2 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 g, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió trietilamina (2 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. Después de la adición de H<sub>2</sub>O (30 ml), la fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1N (2 x 30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 30 ml). Se eliminó el disolvente por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **25** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 2,4 g, 79,7%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,35 (m, 5H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 5,1 (s, ancho, 2H), 3,4 (s, ancho, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,3 (s, 3H).

**7-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (26)**

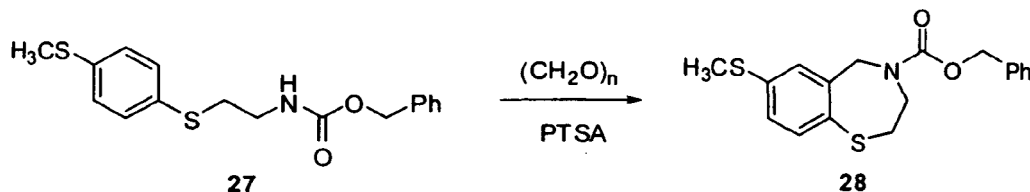
35 Una mezcla del compuesto **25** (120 mg), paraformaldehído (120 mg, exceso), ácido *p*-toluensulfónico (40 mg) en tolueno (10 ml) se agitó a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 5 ml). La eliminación del disolvente proporcionó el producto **26** en forma de producto puro mediante TLC y NMR. Rendimiento: 110 mg, 89%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,40 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (s, 3H).



**Ejemplo 13: Síntesis de 7-(metiltio)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)- carboxilato de bencilo (28) (Esquema 14)**

**Esquema 14**



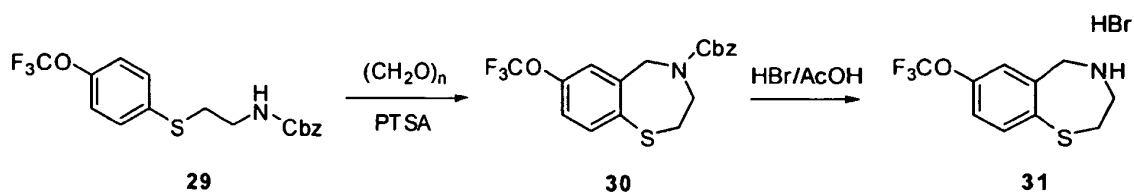
**5 7-(metiltio)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (28)**

Una mezcla del compuesto **27** (3 g), paraformaldehído (3,5 g, exceso), ácido *p*-toluensulfónico (1,5 g) en benceno (120 ml) se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 30 ml). La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto **28** en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 2,98 g, 90%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,40 (m, 6H), 7,0 (m, 2H), 5,1 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,2 (s, 3H).

**10 Ejemplo 14: Síntesis de hidrobromuro de 7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina (31) (Esquema 15)**

**Esquema 15**



**7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-carboxilato de bencilo (30)**

**15** Una mezcla de 2-(4-(trifluorometoxi)etilcarbamato de bencilo (**29**) (300 mg), paraformaldehído (300 g), ácido *p*-toluensulfónico (100 g) en benceno (15 ml) se agitó a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 5 ml). La eliminación del disolvente proporcionó **30** en forma de un sólido blanco. El producto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (éter de petróleo/EtOAc = 3/1). Rendimiento: 235 mg, 76%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,1 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H).

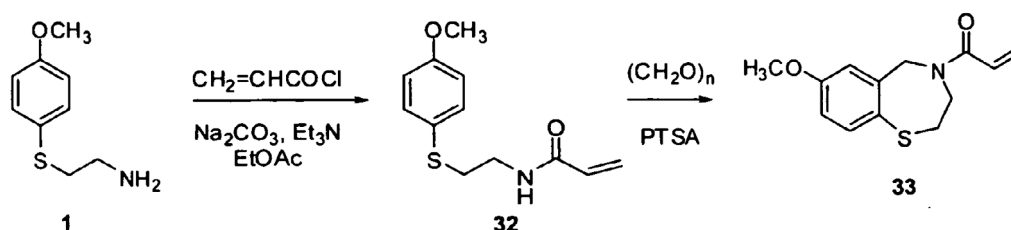
**20 Bromhidrato de 7-(trifluorometoxi)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina (31)**

El material de partida **30** (200 mg) se trató con 3 ml de una solución de HBr/AcOH durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió dietil éter (20 ml). El sólido blanco se filtró para proporcionar el compuesto del título como una sal ·HBr. Rendimiento: 182 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7,8 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,0 (m, 2H). MS: 250 (M+1).

**25 Ejemplo 15: Síntesis de 1-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)- il)prop-2-en-1-ona (33) (Esquema 16)**

**Esquema 16**



**N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)acrilamida (32)**

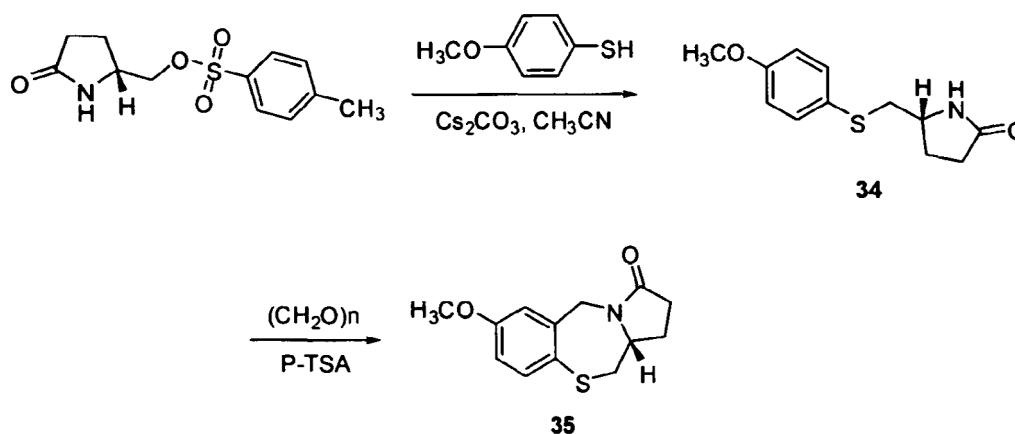
A una solución del compuesto **1** (1,83 g) en EtOAc (50 ml) se añadió cloruro de acrililo (1,35 g, 1,5 eq.) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,12 g, 2,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió trietilamina. Después de agitación durante 20 minutos, se lavó la mezcla con H<sub>2</sub>O (20 ml), HCl 1N (2 x 20 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 20 ml). Se eliminaron los disolventes mediante evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **32** en forma de un sólido blanco (una mancha en la TLC). Rendimiento: 2,2 g, 92,8%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,95 (ancho 1 H, NH), 5,6 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,0 (t, 2H).

**1-(7-metoxi-2,3-dihidrobencof[1,4]tiazepin-4(5H)-il)prop-2-en-1-ona (33)**

Una mezcla del compuesto **32** (280 mg), paraformaldehído (600 mg), ácido *p*-toluensulfónico (140 mg) en benceno (7,0 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 3 ml). Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto **33** en forma de un aceite. Rendimiento: 253 mg, 86%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (m, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,5 (dd, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,0 (s, ancho, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8 (m, 2H).

**Ejemplo 16: Síntesis de 7-metoxi-1,2,11,11a-tetrahidrobencof[2,1-c][1,4]tiazepin-3(5H)-ona (35) (Esquema 17)****Esquema 17****(R)-5-((4-metoxifeniltio)metil)pirrolidin-2-ona (34)**

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (R)-5-oxopirrolidin-2-il)metilo (Helvetica Chimica Acta 1990, 73, 122-32; Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 664-670) (1,05 g, 3,9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se añadió 4-metoxibencenotiol (0,55 g, 3,9 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g, exceso). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. A la solución se añadió EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml). Se separó la fase orgánica. Se eliminaron los disolventes por evaporación para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (0,91 g, 98%). La TLC y NMR indicaron que el producto era suficientemente puro para la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,19 (s, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,0 (dd, 1H), 2,8 (dd, 1H), 2,3 (m, 3H), 1,80 (m, 1H).

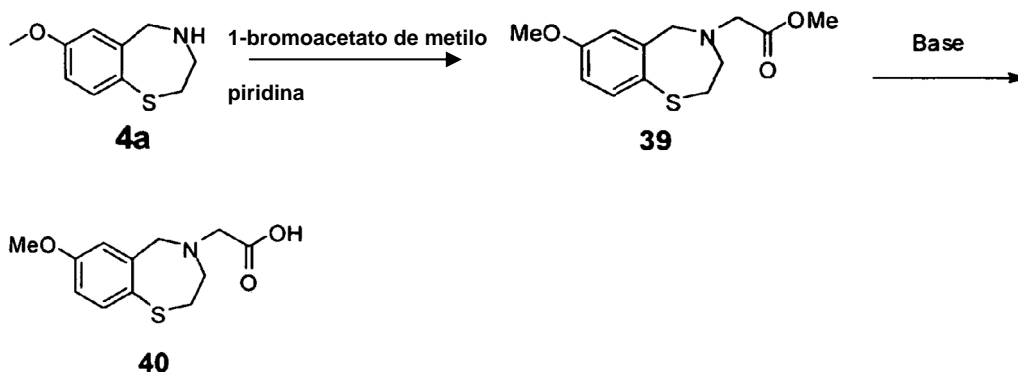
**7-metoxi-1,2,11,11a-tetrahidrobencof[2,1-c][1,4]tiazepin-3(5H)-ona (35)**

Una mezcla de 5-((4-metoxifeniltio)metil)pirrolidin-2-ona (**34**) (160 mg), paraformaldehído (2,0 g), ácido *p*-toluensulfónico (200 mg) en benceno (60 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 x 10 ml). Se eliminaron los disolventes por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto **34** en forma de un aceite. El producto se purificó mediante cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc = 5/1). Rendimiento: 140 mg, 87,5%.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7,45 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 2,6 (d, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,6 (m, 1H).

jemplo 17: Síntesis del compuesto 40 ácido 2-(7-metoxi-2,3-dihidrobenzo- [f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)acético (ARM 111) (Esquema 18)

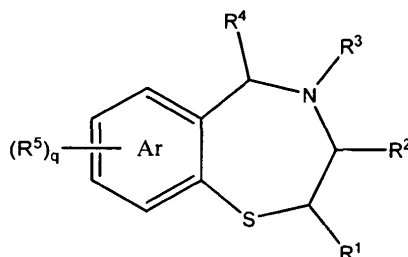
Esquema 18



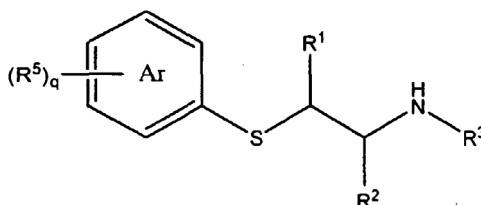
El compuesto 1 se convierte en el compuesto 4 o su base libre 4a tal como se describe en el Ejemplo 1. Para preparar el compuesto 40, una mezcla del compuesto 4 o su base libre 4a, 1-bromoacetato de metilo y piridina se someten a  
 5 reacción en DMF durante un tiempo apropiado. A esta mezcla, se añade acetato de etilo y, si es necesario, la mezcla de reacción se lava con una disolución básica (por ejemplo NaHCO<sub>3</sub>), o agua. El producto del compuesto 39 (ARM 110), en forma de aceite, se puede purificar, por ejemplo mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>. Luego, se añade una base (tal como NaOH 1N) al compuesto 39 en un disolvente (tal como MeOH), y se deja reaccionar la mezcla durante un tiempo apropiado. Entonces se eliminan los disolventes, por ejemplo bajo presión reducida, y se puede disolver  
 10 entonces el residuo en una solución acuosa, tal como agua. La fase acuosa se puede lavar con acetato de etilo y acidificarse, por ejemplo con HCl 1N, hasta un pH de alrededor de 4. Se pueden eliminar entonces los disolventes, por ejemplo bajo presión reducida, para producir el producto bruto 40. Se puede eliminar el NaCl utilizando un alcohol, tal como etanol, para producir el producto puro 40 en forma de un sólido.

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]benzotiazepina de fórmula:



que comprende la reacción de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



con un aldehído de fórmula  $R^4\text{CHO}$  o un multímero del mismo, y con un ácido, donde:

Ar es un sistema de anillo heteroarilo o arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son, cada uno independientemente, H, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente estar sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

$R^3$  es acilo( $C_1-C_{10}$ );  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o

$R^2$  y  $R^3$  conjuntamente forman un heterociclo que contiene un nitrógeno oxo-sustituido;

$R^5$  se selecciona, independientemente en cada una de sus ocurrencias, entre H, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, halógeno, acilo,  $SO_3$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-N(R^6)C(=O)OR^7$ ,  $N(R^6)C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)R^6$ ,  $-OC(=O)R^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo( $C_1-C_6$ ), O-haloalquilo( $C_1-C_6$ ),  $-N_3$  o  $-P(O)R^8R^9$ , donde cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

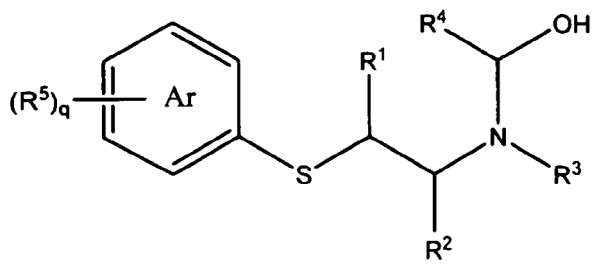
$R^{10}$  y  $R^{11}$  son, independientemente entre sí, H,  $-OR^{14}$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $NHNHR^{15}$ ,  $NHOH$ ,  $CONH_2NHR^{15}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $CONR^{15}$ , halógeno, alcoxi, ariloxi, aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluoroenilmetoxi, adamantiloxi, un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo estar sustituido cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo;

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  son, independientemente entre sí, H,  $-OR^{15}$ ,  $-NR^{15}R^{16}$ ,  $NHNHR^{16}$ ,  $NHOH$ , un hidrocarburo( $C_1-C_{20}$ ), alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil( $C_1-C_6$ )arilo, alquil( $C_1-C_6$ )cicloalquilo, alquil( $C_1-C_6$ )heterociclilo o alquil( $C_1-C_6$ )heteroarilo, pudiendo estar el arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; o  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo;

$R^{13}$  es  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $-SO_2R^{16}$ ,  $-NHSO_2R^{16}$ ,  $C(=O)R^{17}$ ,  $NH(C=O)R^{17}$ ,  $-O(C=O)R^{17}$  o  $-P(O)R^8R^9$ ;

m es un número entero de 1 a 10; y q es cero o un número entero de 1 a 4, siempre que cuando  $R^5$  sea  $-C(=O)R^6$ ,  $R^5$  no se encuentre en una posición orto con relación a la cadena lateral de azufre.

- 5 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el [2-(acilaminoetil)tio]areno primero se somete a reacción con un aldehído o un multímero del mismo y una base para formar un [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



y se trata entonces el [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno con un ácido para formar la 2,3,4,5-tetrahidro[1,4]benzotiazepina.

- 10 3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la base es un hidruro, hidróxido o carbonato de metal alcalino, piridina o una trialkilamina.

- 15 4. Proceso según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el ácido es ácido sulfónico o un ácido de Lewis, seleccionándose el ácido sulfónico del grupo consistente en ácido toluensulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido metanosulfónico, p-toluensulfonato de piridinio y ácido trifluorometanosulfónico, y seleccionándose el ácido de Lewis del grupo consistente en eterato de trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio y cloruro de zinc.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el aldehído o multímero del mismo es formaldehído, paraformaldehído o 1,3,5-trioxano.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque:

20  $R^3$  es acetilo, benzoilo, toluoilo, benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, acrililo, oxalilo o  $-C(=O)N(R^{19})_2$ , donde cada  $R^{19}$  es hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilheteroarilo, o tomados conjuntamente,  $N(R^{19})_2$  representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo; o

25  $R^5$  es un hidrocarburo( $C_1-C_4$ ), halógeno,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo( $C_1-C_4$ ) u  $-O$ -haloalquilo( $C_1-C_4$ ); y  $R^6$  es H o un hidrocarburo( $C_1-C_6$ ); o

Ar es fenilo; o

tomados conjuntamente,  $R^2$  y  $R^3$  forman una pirrolidona, oxazolidinona o piperidinona; o

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son hidrógeno.

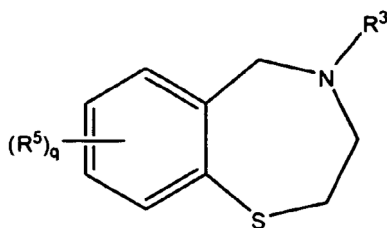
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque

30 q es 0 ó 1;  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son hidrógeno;

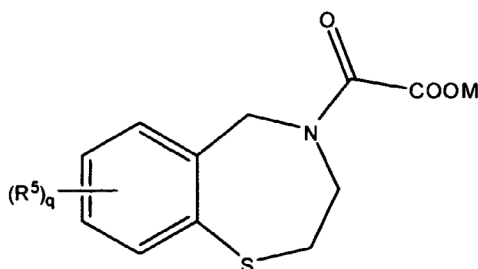
$R^3$  es un acilo( $C_1-C_{10}$ ) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$ , o un grupo protector de nitrógeno, siendo  $R^{18}$  H, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi;

$R^5$  es H, un hidrocarburo( $C_1-C_4$ ), halógeno,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ , haloalquilo( $C_1-C_4$ ) u  $-O$ -haloalquilo( $C_1-C_4$ );

$R^6$  es H o un hidrocarburo( $C_1-C_6$ ); y el proceso comprende además la conversión de un compuesto de fórmula

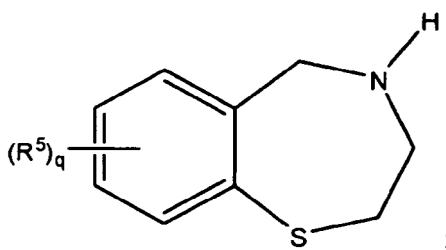


en un compuesto oxalato de fórmula



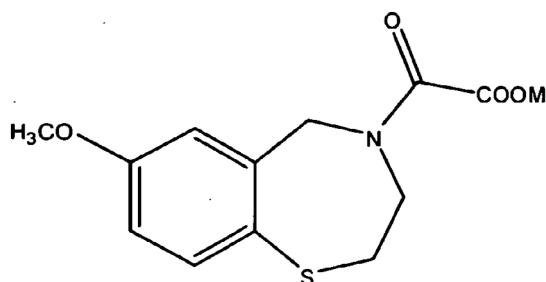
donde M es H, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo.

- 5 8. Proceso según la reivindicación 7, caracterizado porque la etapa de conversión comprende el clivaje del grupo R³ para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula



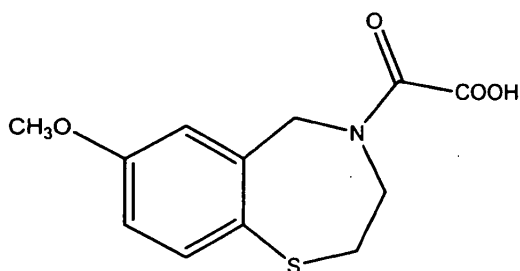
la acilación de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato y la hidrólisis del éster.

- 10 9. Proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la etapa de hidrólisis comprende el tratamiento del éster con una base de hidruro, hidróxido o carbonato de metal alcalino, piridina o una trialkilamina y, opcionalmente cuando M es H, acidificación.
10. Proceso según la reivindicación 8 ó 9 que comprende además la conversión del compuesto oxalato donde M es H en una sal del mismo, siendo M un catión tal como Na<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> o amonio.
- 15 11. Proceso según la reivindicación 8, 9 ó 10, caracterizado porque q es 1 y R⁵ es OCH<sub>3</sub> en la posición 7 del anillo benzotiazepina y porque el compuesto tiene la fórmula

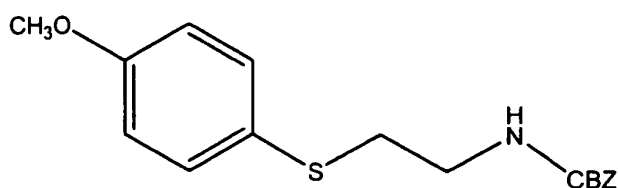


donde M es hidrógeno, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo.

12. Proceso según la reivindicación 11 para preparar específicamente un compuesto de fórmula

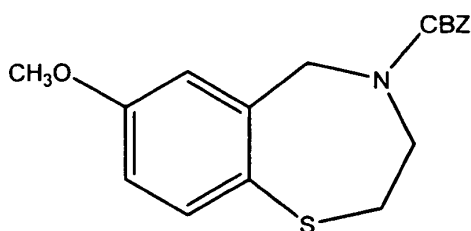


caracterizado porque el [2-(acilaminoetil)tio]areno tiene la fórmula



5

el aldehído es paraformaldehído y el ácido es ácido toluensulfónico o ácido clorhídrico y la reacción proporciona una benzotiazepina CBZ-protégida de fórmula



comprendiendo el método además:

el clivaje del grupo carbobenziloxi con ácido para proporcionar 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina;

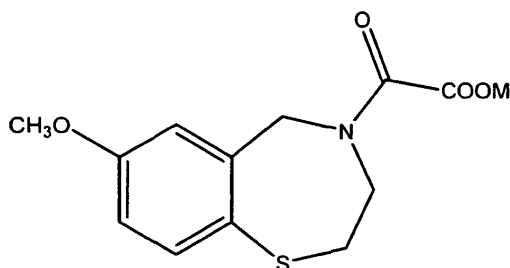
la acilación de la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina con clorooxalato de metilo;

10

la hidrólisis del metil éster con una base acuosa;

la acidificación para formar el compuesto ácido; y

opcionalmente la conversión del compuesto ácido en un compuesto de fórmula

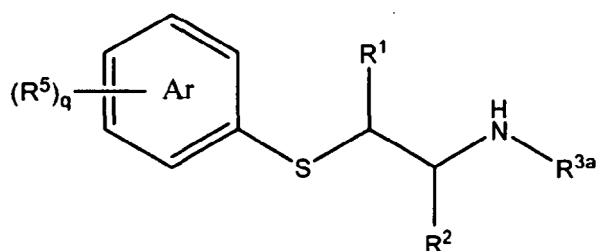


donde M es amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo.

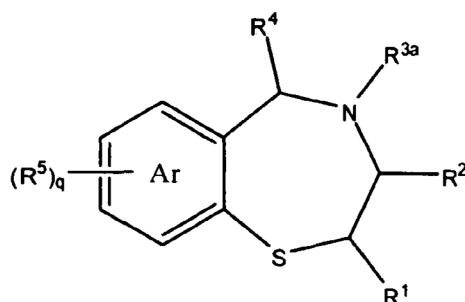
15

13.

Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^3$  es  $R^{3a}$  y la 2,3,4,5-tetrahidro[1,4]benzotiazepina se prepara mediante el tratamiento de un [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula

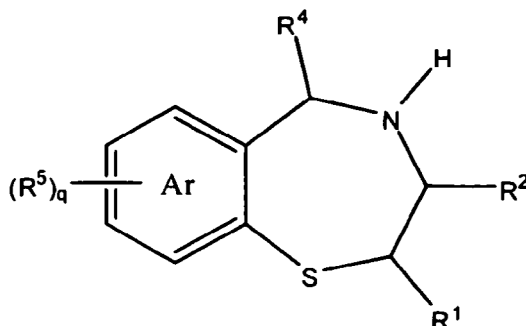


con un aldehído de fórmula  $R^4\text{CHO}$  o un multímero del mismo y un ácido para producir un compuesto de fórmula

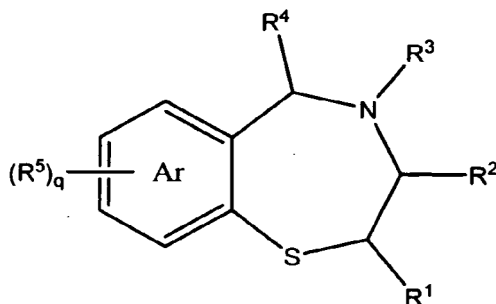


5 donde  $R^{3a}$  es un acilo ( $C_1-C_{10}$ ) de fórmula  $-C(=O)-R^{18}$  o un grupo protector de nitrógeno, siendo  $R^{18}$  H, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alcoxi ( $C_1-C_6$ ), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

14. Proceso según la reivindicación 13, que comprende además el clivaje de  $R^{3a}$  para producir una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida de fórmula



10 15. Proceso según la reivindicación 13 ó 14, que comprende además la acilación de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida con  $R^3X$  para producir un compuesto de fórmula



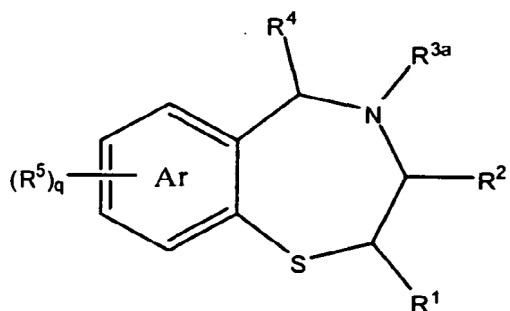
donde

15  $R^3$  es acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  $P(O)R^8R^9$ ,  $C(=O)-R^{10}$ ,  $C(=S)-R^{11}$ ,  $S(=O)_2R^{12}$ ,  $(CH_2)_mR^{13}$ , un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil ( $C_1-C_6$ ) arilo, alquil ( $C_1-C_6$ ) cicloalquilo, alquil ( $C_1-C_6$ ) heterociclilo o alquil ( $C_1-C_6$ ) heteroarilo, pudiendo cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano y haloalquilo; o, tomados conjuntamente,  $R^2$  y  $R^3$

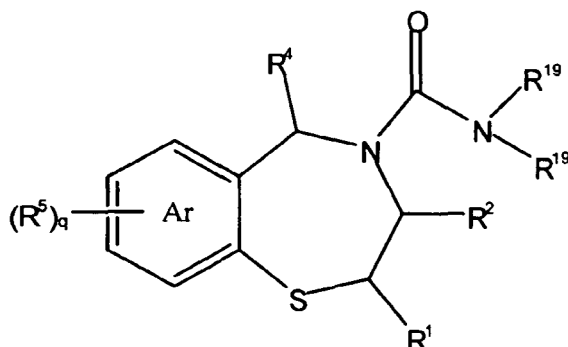


forman un heterociclo que contiene nitrógeno oxo sustituido; y X es halógeno, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un residuo éster activado.

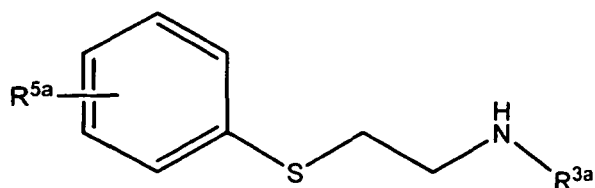
- 5
16. Proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque R<sup>3a</sup> es t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benziloxicarbonilo sustituido o fluorenilmetoxicarbonilo; o porque R<sup>3</sup>X es un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato o un cloruro carbámico.
17. Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque el método comprende además el tratamiento de un compuesto de fórmula



- 10
- donde R<sup>3a</sup> es -C(=O)-R<sup>18</sup>, siendo R<sup>18</sup> alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi, con una amina de fórmula HN(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, siendo R<sup>19</sup> hidrógeno, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilheteroarilo, o tomados conjuntamente, N(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub> representa un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno en el anillo, para formar un compuesto de fórmula:

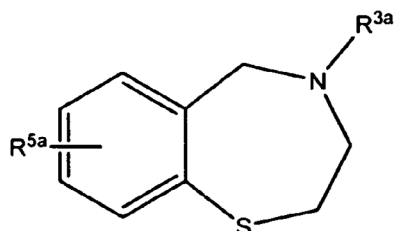


- 15
18. Proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto [2-(acilaminoetil)tio]areno tiene la fórmula



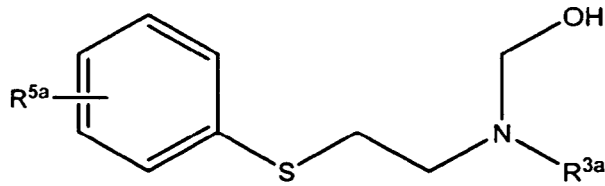
y se somete a reacción con

- i) formaldehído y un ácido para formar una benzotiazepina protegida de fórmula



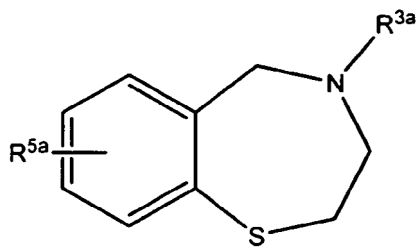
o

ii) formaldehído y una base para formar un [N-hidroxiometil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno de fórmula



5

y el [N-hidroxiometil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno se somete a reacción además con un ácido para proporcionar una benzotiazepina protegida de fórmula



donde:

R<sup>3a</sup> es un acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) de fórmula -C(=O)-R<sup>18</sup> o un grupo protector de nitrógeno;

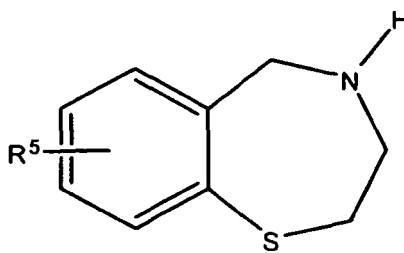
R<sup>5a</sup> es H, un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) u -O-haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10

R<sup>6</sup> es H o un hidrocarburo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

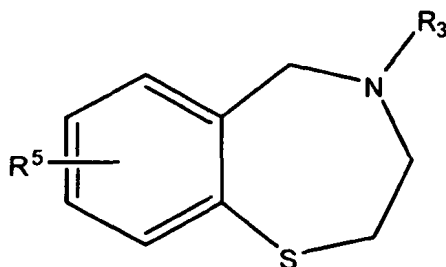
R<sup>18</sup> es H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), aliloxi, benziloxi, benziloxi sustituido, fluorenilmetoxi o adamantiloxi.

19. Proceso según la reivindicación 18, que comprende además la etapa de clivaje del grupo R<sup>3a</sup> para obtener un compuesto de fórmula



15

20. Proceso según la reivindicación 19, que comprende además la etapa de acilación de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]benzotiazepina 4-no sustituida con R<sup>3</sup>X para obtener un compuesto de fórmula



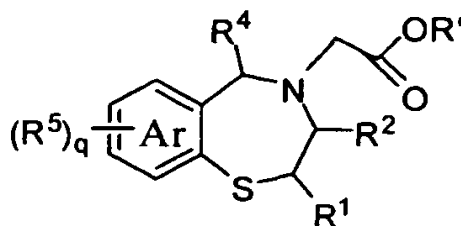
donde

$R^3$  es acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); P(O)R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(=O)-R<sup>10</sup>, C(=S)-R<sup>11</sup>, S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>13</sup>, un grupo protector de nitrógeno, OH, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterociclilo o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, pudiendo cada uno de arilo, cicloalquilo, heterociclilo y heteroarilo estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxilo, nitro, ciano y haloalquilo; y

5

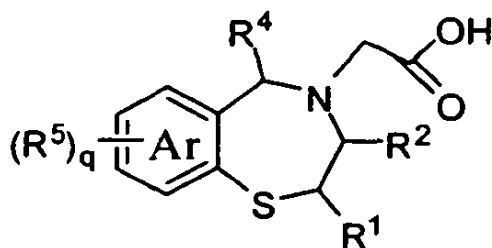
X es halógeno, aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un residuo éster activado.

21. Proceso según la reivindicación 18, que comprende además la reacción de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-no sustituida con un compuesto de fórmula X-CH<sub>2</sub>-COOR', donde X es un halógeno y R' es un alquilo, para formar un compuesto éster de fórmula

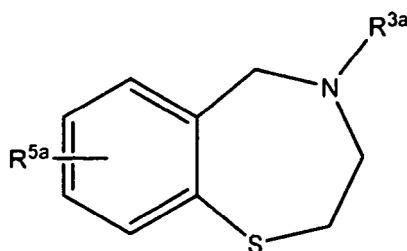


10

e hidrólisis del éster para formar un compuesto de fórmula:

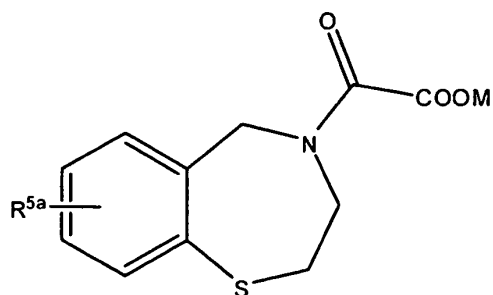


22. Proceso según la reivindicación 18, que comprende además la conversión de



15

en

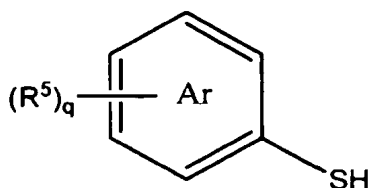


donde M es H, amonio, un metal alcalino o alcalinotérreo.

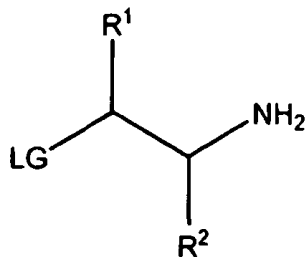
23. Proceso según la reivindicación 22, caracterizado porque:

la conversión se realiza mediante clivaje del grupo  $R^{3a}$  para proporcionar una 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilación de la 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]tiazepina con un éster oxalato e hidrólisis del éster; y/o la etapa de hidrólisis comprende el tratamiento del éster con una base y, opcionalmente, cuando M es H, acidificación, siendo la base un hidruro hidróxido o carbonato de metal alcalino, piridina o una trialkilamina, y opcionalmente conversión del producto resultante, cuando M es H, en una sal del mismo, siendo M un catión.

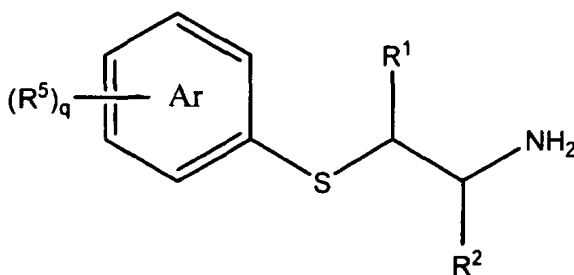
24. Proceso según la reivindicación 1, que comprende además la preparación del [2-(acilaminoetil)tio]areno mediante reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



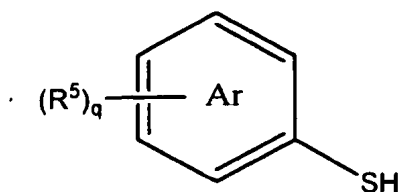
para proporcionar un compuesto de fórmula



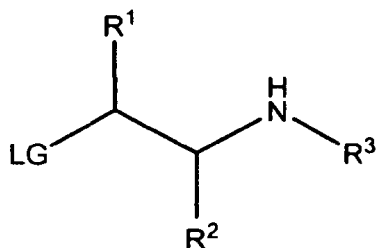
opcionalmente en presencia de una base, seguida de reacción con un compuesto de fórmula  $R^3X$ , donde LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol y X es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por amina.

25. Proceso según la reivindicación 24, caracterizado porque LG es un halógeno o un sulfonato, la base es un hidruro, hidróxido o carbonato de metal alcalino, piridina o una trialkilamina y  $R^3X$  es un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, un clorofornato o un cloruro carbámico; y caracterizado porque el sulfonato se selecciona del grupo consistente en metanosulfonato, toluensulfonato, benenosulfonato, trifluorometanosulfonato, nitrofenilsulfonato y bromofenilsulfonato, y porque el halógeno se selecciona del grupo consistente en cloro, yodo y bromo.

26. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el [2-(acilaminoetil)tio]areno se prepara mediante reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



5

opcionalmente en presencia de una base, donde LG es un grupo saliente de desplazamiento nucleofílico por tiol.

10

**27.** Proceso según la reivindicación 26, caracterizado porque LG es un halógeno o un sulfonato y la base es un hidruro, hidróxido o carbonato de metal alcalino, piridina o una trialkilamina, porque el sulfonato se selecciona del grupo consistente en metanosulfonato, toluensulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, nitrofenilsulfonato y bromofenilsulfonato, y porque el halógeno se selecciona del grupo consistente en cloro, yodo y bromo.

**28.** Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base es NaH, NaOH, KOH,  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $Et_3N$  o  $(iPr)_2NEt$ .