



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0908570-0 A2



(22) Data do Depósito: 03/03/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 04/08/2020

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR BENZOTIAZEPINAS A PARTIR DE GAMA-AMINOALQUILBENZENOS

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

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2008 US 61/033,197.

(71) Depositante(es): LES LABORATOIRES SERVIER; ARMGO PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): SHIXIAN DENG; SANDRO BELVEDERE; JIAMING YAN; DONALD LANDRY.

(86) Pedido PCT: PCT US2009035863 de 03/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/111463 de 11/09/2009

(85) Data da Fase Nacional: 02/09/2010

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR BENZOTIAZEPINAS A PARTIR DE GAMA-AMINOALQUILBENZENOS. A invenção fornece um processo para preparar uma 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]benzotiazepina de fórmula: por reação de um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula com um aldeído ou um multímero do mesmo, e com um ácido. A invenção também fornece um processo primeiro se reage o [2-(acilaminoetil)tio]areno com o aldeído ou multímero do mesmo e uma base para formar um [N-hidroximetil-2-[aci1aminoetil]tio]areno de fórmula e em seguida trata-se o [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno com o ácido para formar a 2,3,4,5-tetra-hidro [1,4] benzotiazepina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PREPARAR BENZOTIAZEPINAS A PARTIR DE GAMA-AMINOAL-QUILBENZENOS**".

Campo da Invenção

5 A invenção refere-se a processos para preparar 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[1,4]tiazepinas a partir dos [2-(acilaminoetil)tio]arenos correspondentes.

Antecedentes da Invenção

10 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepinas são compostos importantes devido a suas atividade biológicas, como descrito, por exemplo, nas Patentes US N^{os} 5.416.066 e 5.580.866 e nos Pedidos de Patente US publicados N^{os} 2005/0215540, 2007/0049572 e 2007/0173482.

Existem procedimentos de síntese para a preparação de 2-oxo-, 3-oxo-, 5-oxo- e 3,5-dioxo-1,4-benzotiazepinas e para 2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepinas. Entretanto, relativamente poucas publicações descrevem a
15 preparação de 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo-1,4-tiazepinas que não contêm grupos carbonila, e a maioria deles envolvem redução de um grupo carbonila ou uma imina. Muitas das rotas descritas na literatura começam a partir de um areno orto-substituído e com o uso de substituintes orto como "âncoras"
20 para a ligação do anel de sete membros. Essencialmente todas as sínteses de preparação úteis na literatura que não começam com um areno orto-substituído empregam uma modificação da reação de Bischler-Napieralski na qual o carbono do grupo acila na γ -amida passa a ser adjacente à cabeça de ponte ("bridgehead") e o substituinte acila passar a ser o substituinte na
25 posição 5. Como as outras sínteses já mencionadas, a síntese de Bischler-Napieralski requer a redução de um intermediário imínio.

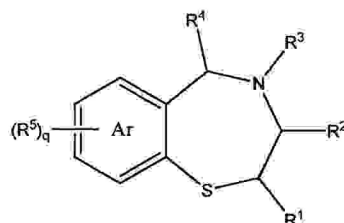
Seria útil ter-se uma reação intramolecular para a construção direta de 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[1,4]tiazepinas que oferecessem maior flexibilidade nos substituintes nas posições 4 e 5 e que evitassem uma etapa de
30 redução separada. A reação de Pictet Spengler, na qual uma β -ariletilamina tal como triptamina sofre fechamento do anel de 6 membros depois de condensação (ciclização) com um aldeído, foi largamente usada na síntese de

sistemas de anel de 6 membros durante o século passado e deve ser contemplada para este propósito. A reação de Pictet Spengler, no entanto, geralmente não é útil para sistemas de anel de 7 membros tais como 1,4-benzotiazepinas. Uma explicação plausível é que o fracasso da reação para arenos típicos de deve à conformação desfavorável do anel de 7 membros. Há dois exemplos isolados de uma reação intramolecular do tipo Pictet-Spengler que oferece um rendimento satisfatório de benzotiazepina a partir da adição de formaldeído. Em um caso, o material de partida é um areno ativado altamente incomum (um derivado de catecol) [Manini *et al.* J.Org.Chem. (2000), 65, 4269-4273]. No outro caso, o material de partida é uma bis(benzotriazolilmetil)amina que cicliza para dar um mono(benzotriazolil)benzotiazol [Katritzky *et al.* J.Chem.Soc. P1 (2002), 592-598].

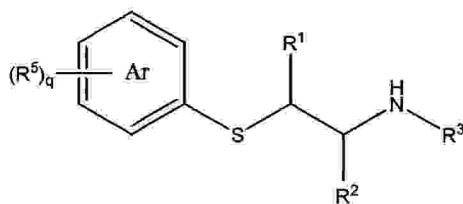
Sumário da Invenção

Na presente invenção, descobriu-se inesperadamente que, quando um grupo de saída tal como uma amida, ureia ou carbamato é introduzido na amina primária, é possível preparar anéis de sete membros com alto rendimento em uma única etapa. Além disso, o grupo acila pode ser facilmente removido para permitir elaboração na posição 4.

A invenção refere-se a um processo para preparar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]benzotiazepina de fórmula:



Em um aspecto, o processo compreende reagir um [2-(acilaminoetil) tio]areno de fórmula



com um aldeído de fórmula R^4CHO ou um multímero do mesmo, e com um ácido. Nessas fórmulas,

Ar é um sistema de anel arila ou heteroarila monocíclico, bicíclico ou tricíclico;

5 R^1 , R^2 e R^4 são cada um independentemente H (C_1-C_{20}) hidrocarboneto, (C_1-C_6)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6)alquil-arila, (C_1-C_6)alquil-cicloalquila, (C_1-C_6)alquil-heterociclila ou (C_1-C_6)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila;

10 R^3 é (C_1-C_{10})acila; $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6)alquil-arila, (C_1-C_6)alquil-cicloalquila, (C_1-C_6)alquil-heterociclila ou (C_1-C_6)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; ou, tomados juntos, R^2 e R^3 formam um heterociclo contendo nitrogênio oxo-substituído;

20 R^5 é, independentemente em cada uma de suas ocorrências H, (C_1-C_{20})hidrocarboneto, (C_1-C_6)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6)alquil-arila, (C_1-C_6)alquil-cicloalquila, (C_1-C_6)alquil-heterociclila ou (C_1-C_6)alquil-heteroarila, halogênio, acila, SO_3 , $-OR^6$, $-SR^6$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-N(R^6)C(=O)OR^7$, $N(R^6)C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-OC(=O)R^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-O-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-N_3$ ou $-P(O)R^8R^9$, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila;

30 R^{10} e R^{11} são, cada um, independentemente H, $-OR^{14}$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $NHNHR^{15}$, $NHOH$, $CONH_2NHR^{15}$, CO_2R^{15} , $CONR^{15}$, halogênio, alcóxi, arilóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi, adamantilóxi, (C_1-C_{20})

hidrocarboneto, (C₁-C₆)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆)alquil-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-heterociclila ou (C₁-C₆)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila;

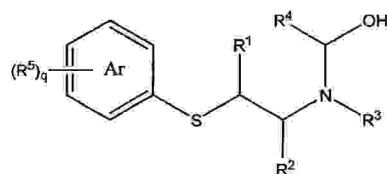
R^{6a}, R^{6b}, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ e R¹⁷ são, cada um, independentemente em cada uma de suas ocorrências H, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, NHNHR¹⁶, NHOH, (C₁-C₂₀)hidrocarboneto, (C₁-C₆)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆)alquil-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-heterociclila ou (C₁-C₆)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila, ou R^{6a} e R^{6b}, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, representam um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel;

R¹³ é NH₂, OH, -SO₂R¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, C(=O)R¹⁷, NH(C=O)R¹⁷, -O(C=O)R¹⁷, ou -P(O)R⁸R⁹; m é um inteiro de 1-10; e q é zero ou um inteiro de 1-4, contanto que quando R⁵ é -C(=O)R⁶, R⁵ não esteja em uma posição orto em relação à cadeia lateral de enxofre.

Vantajosamente, R³ é acetila, benzoíla, toluoíla, benziloxicarbonila, t-butoxicarbonila, acrilóila, oxalíla ou -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, R⁵ é (C₁-C₄) hidrocarboneto, halogênio, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -CN, -(C₁-C₄)haloalquila ou -O-(C₁-C₄) haloalquila; e R⁶ é H ou (C₁-C₆)hidrocarboneto. Também, Ar é de preferência fenila.

Alternativamente, R² e R³ tomados juntos formam uma pirrolidona, oxazolidinona ou piperidinona. Em uma outra modalidade, R¹, R² e R⁴ são hidrogênio.

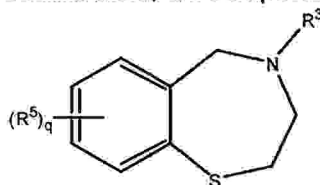
Em um outro aspecto da invenção, o [2-(acilaminoetil)tio]areno pode ser primeiro reagido com o aldeído e uma base para formar um [N-hidroximetil-2-[acilaminoetil)tio]areno de fórmula



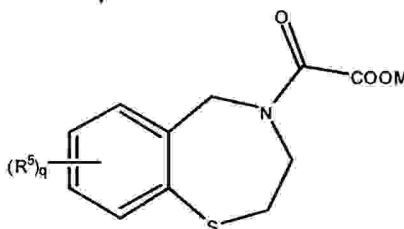
e em seguida o [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno é tratado com um ácido para formar a 2,3,4,5-tetra-hidrobenczo[f][1,4]tiazepina.

Em ambos os aspectos da invenção, o ácido pode ser um ácido sulfônico tal como, por exemplo, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido metanossulfônico, p-toluenossulfonato de piridínio, ou ácido trifluormetanossulfônico) ou um ácido de Lewis tal como, por exemplo, etereato de trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio, cloreto de alumínio ou cloreto de zinco, e aldeído ou multímero preferido é formaldeído, paraformaldeído ou 1,3,5-trioxano. No segundo aspecto da invenção, a base pode ser um ou mais de um hidreto, hidróxido ou carbonato de metal alcalino, piridina, ou uma trialkilamina. Exemplos de bases incluem, porém sem limitação, NaH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N ou (iPr)₂NEt.

Em uma modalidade preferida da invenção, quando R³ é (C₁-C₁₀) acila de fórmula -C(=O)-R¹⁸, ou um grupo protetor de nitrogênio, OH, onde R¹⁸ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi, um composto de fórmula



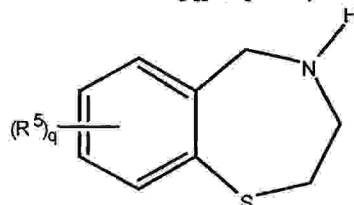
é convertido em um composto do tipo oxalato de fórmula



onde M pode ser H, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso. Nesta modalidade particular, q é 0 ou 1; R¹, R² e R⁴ são hidrogênio; R³ é

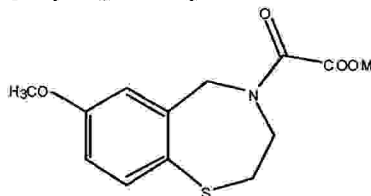
(C₁-C₁₀)acila de fórmula -C(=O)-R¹⁸, onde R¹⁸ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi; R⁵ é H, (C₁-C₄)hidrocarboneto, halogênio, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -CN, -(C₁-C₄) haloalquila ou -O-(C₁-C₄)haloalquila; e R⁶ é H ou (C₁-C₆)hidrocarboneto.

5 A etapa de conversão tipicamente compreende clivar o grupo R³ para dar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula



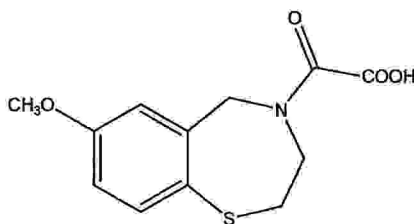
acilar a 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato; e em seguida hidrolisar o éster. Em uma modalidade, a etapa de hidrólise compreende tratar o éster com uma base do tipo utilizado acima, e, opcio-
 10 nalmente, quando M é H, acidificar. Quando M é H, o composto do tipo oxalato pode ser ainda convertido em um sal do mesmo, onde M é um cátion alcalino ou alcalinoterroso tal como Na⁺, Mg⁺⁺ ou Ca⁺⁺, ou M é um amônio, tal como NH₄⁺.

15 Em uma modalidade específica, onde q é 1 e R⁵ é OCH₃ na posição 7 do anel benzotiazepina, o composto tem a fórmula

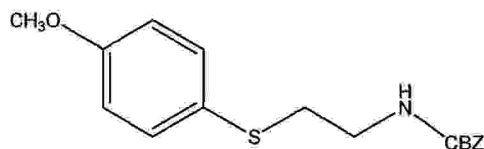


Nesta modalidade específica, M pode ser hidrogênio, um metal alcalino, um metal alcalinoterroso ou amônio.

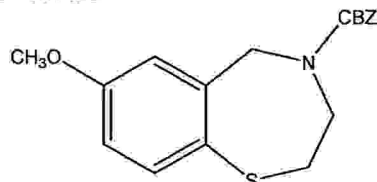
Em uma outra modalidade da invenção, um composto de fórmula



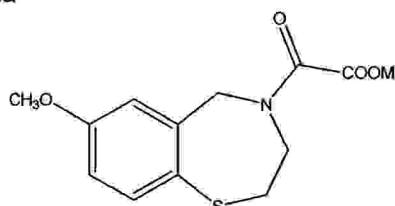
é especificamente obtido partindo de um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



Nesta modalidade, o aldeído é para-formaldeído e o ácido é ácido toluenossulfônico ou ácido clorídrico. A reação fornece uma benzotiazepina CBZ-protetida de fórmula



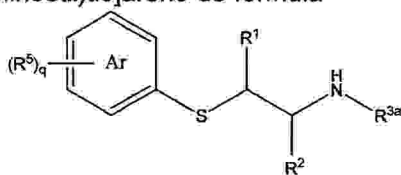
Este método compreende ainda clivar o grupo carbobenzilóxi com ácido para dar 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina; acilar a 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com metil cloro-oxalato; hidrolisar o éster metílico com uma base aquosa; acidificar para formar o composto do tipo ácido; e opcionalmente converter o composto do tipo ácido em um composto de fórmula



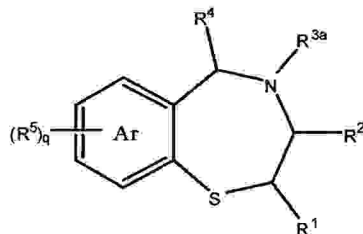
Nesta modalidade, M é amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

Em uma outra modalidade da invenção, a 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]benzotiazepina é preparada por tratamento de um

[2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula

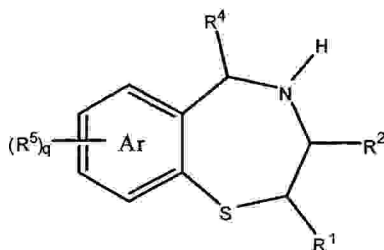


com um aldeído de fórmula $R^4\text{CHO}$ ou um multímero do mesmo, e um ácido para produzir um composto de fórmula

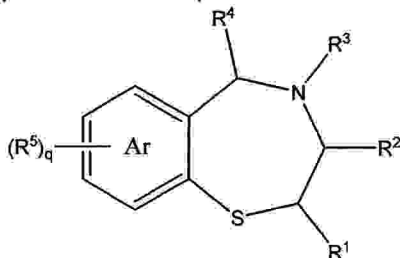


Nesta modalidade, R^3 é R^{3a} onde R^{3a} é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$, onde R^{18} é H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi.

O substituinte R^{3a} é ainda clivado para produzir uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída de fórmula



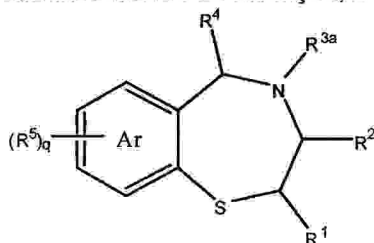
A 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída é acilada com R^3X para produzir um composto de fórmula



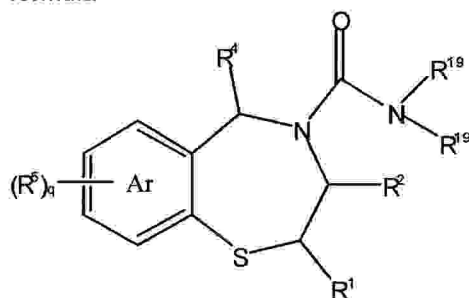
Nesta modalidade, R^3 é (C_1-C_{10}) acila, $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados

do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; ou, tomados juntos, R^2 e R^3 formam um heterociclo contendo nitrogênio oxo-substituído; e X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo éster ativado. Em uma modalidade específica, R^3 é t-butoxicarbonila, benziloxi-carbonila, benziloxycarbonila substituída ou fluorenilmetoxycarbonila. Em uma
5 outra modalidade, R^3X é um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato ou um cloreto carbâmico.

Em uma outra modalidade da invenção, o composto de fórmula



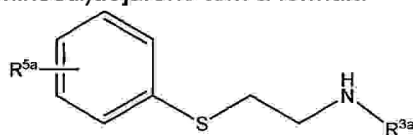
onde Ar, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e q são como definidos acima, e R^{3a} é $-C(=O)-R^{18}$
10 onde R^{18} é (C_1-C_4) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi; é reagido com uma amina de fórmula $HN(R^{19})_2$, para formar um composto de fórmula



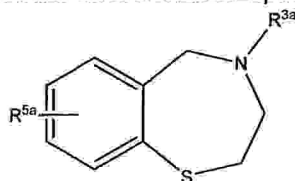
onde cada R^{19} é hidrogênio, alquila, arila, heterociclila, heteroarila, alquilarila, alquil-heterociclila, ou alquil-heteroarila, e de preferência é H e
15 (C_1-C_6) alquila, ou tomados juntos, $N(R^{19})_2$ representa um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel. O heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel pode ser, por exemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZpiperazina ou azepano.

Em uma outra modalidade preferida da invenção, quando o
20 composto

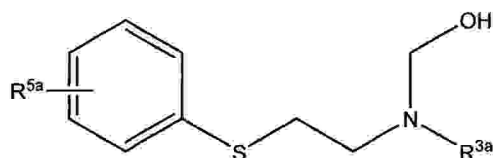
[2-(acilaminoetil)tio]areno tem a fórmula



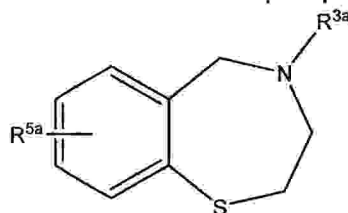
ele pode ser reagido com formaldeído ou um multímero do mesmo e um ácido para formar uma benzotiazepina protegida de fórmula



5 ou ele pode ser reagido com formaldeído ou um multímero do mesmo e uma base para formar um [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil) tio] benzeno de fórmula

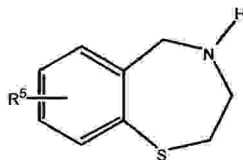


O [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno pode ser ainda reagido com um ácido para dar uma benzotiazepina protegida de fórmula

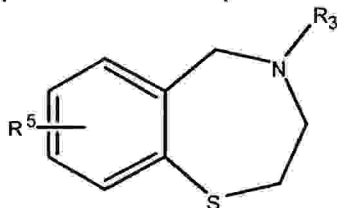


10 onde R^{3a} é (C₁-C₁₀)acila de fórmula -C(=O)-R¹⁸; R^{5a} é H, (C₁-C₄) hidrocarboneto, halogênio, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -CN, -(C₁-C₄)haloalquila ou -O-(C₁-C₄) haloalquila; R⁶ é H ou (C₁-C₆)hidrocarboneto; e R¹⁸ é H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₄) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adaman-tilóxi.

15 O grupo R^{3a} pode ser ainda clivado para obter um composto de fórmula

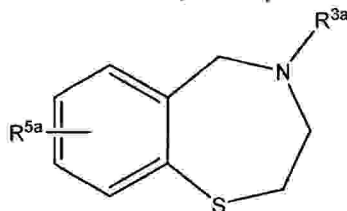


A 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída pode ser acilada com R^3X para obter um composto de fórmula

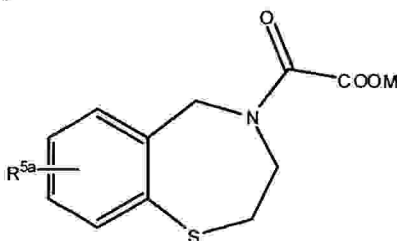


onde R^3 é (C_1-C_{10}) acila; e X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo éster ativado.

5 Em uma outra modalidade, o composto de fórmula



é ainda convertido em

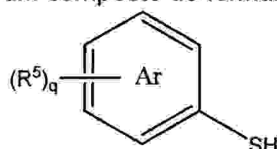


onde M é H, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

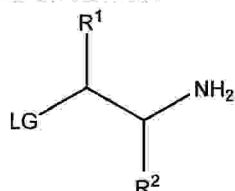
10 Nesta modalidade, a conversão é efetuada por clivagem do grupo R^{3a} para dar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilação da 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato, e hidrólise do éster. Em uma modalidade, a etapa de hidrólise compreende tratar o éster com uma base e, opcionalmente, quando M é H, acidificar. Opcionalmente, o produto resultante onde M é H é convertido em um sal do mesmo, onde M é um cátion tal como um metal alcalino, um metal alcalinoterroso ou um

amônio.

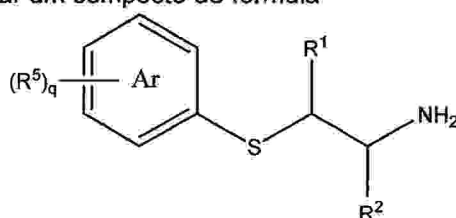
Em um terceiro aspecto da invenção, o [2-(acilaminoetil)tio] areno é obtido por reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula

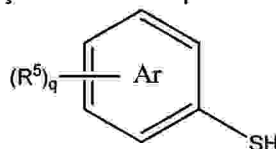


5 para dar um composto de fórmula

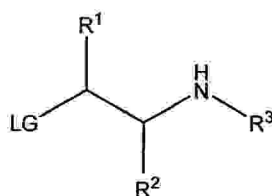


seguida por uma reação com um composto de fórmula R^3X . Uma base pode ser opcionalmente usada. LG é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por tiol e X é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por uma amina. LG pode ser um halogênio tal como, por exemplo, cloro, iodo ou bromo, ou um sulfonato tal como, por exemplo, metanossulfonato, toluenossulfonato, benzenossulfonato, trifluormetanossulfonato, nitrofenilsulfonato ou bromofenilsulfonato. R^3X é tipicamente um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato ou um cloreto carbâmico.

15 Em ainda um outro aspecto da invenção, o [2-(acilaminoetil) tio] areno é preparado por reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



Uma base pode ser opcionalmente usada. LG é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por um tiol e pode ser um halogênio (tal como, por exemplo, cloro, iodo e bromo) ou um sulfonato (tal como, por exemplo, metanossulfonato, toluenossulfonato, benzenossulfonato, trifluor-

5 metanossulfonato, nitrofenilsulfonato e bromofenilsulfonato).

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

A invenção refere-se a processos para preparar tetra-hidrotiазepinas aril-fundidas, tais como 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f] [1,4] tiazepinas.

Definições

10 Em todo este relatório os termos e substituintes conservam suas definições.

Alquila inclui estruturas de hidrogênio linear, ramificada ou cíclica e combinações das mesmas. Alquila inferior refere-se a grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila inferior incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, s- e t-butila, entre outros. Grupos alquila

15 preferidos são aqueles de C₂₀ ou menos. Cicloalquila é um subgrupo de alquila e inclui grupos hidrocarboneto cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila incluem c-propila, c-butila, c-pentila, norbornila, entre outros.

20 C₁ a C₂₀ hidrocarboneto inclui alquila, cicloalquila, policicloalquila, alquenila, alquinila, arila e combinações das mesmas. Exemplos incluem benzila, fenetila, ciclo-hexilmetila, camforila e naftiletila. O termo "carbociclo" inclui sistemas de anel consistindo inteiramente em carbono porém de qualquer estado de oxidação. Assim (C₃-C₁₀) carbociclo refere-se a sistemas tais

25 como ciclopropano, benzeno e ciclo-hexeno; (C₈-C₁₂) carbopoliciclo refere-se a sistemas tais como norbornano, decalina, indano e naftaleno.

Alcóxi ou alcóxila refere-se a grupos de 1 a 8 átomos de carbono de configuração reta, ramificada ou cíclica e combinações das mesmas

presas à estrutura parental através de um oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, ciclopropilóxi, ciclo-hexilóxi, entre outros. Alcóxi inferior refere-se a grupos contendo um a quatro carbonos. Metóxi é preferido. No contexto deste pedido, alcóxi e alcóxi inferior incluem metileno-
5 nodióxi e etilenodióxi.

Oxoalquila refere-se a resíduos alquila nos quais um ou mais carbonos foram substituídos por oxigênio. Exemplos incluem metoxipropóxi, 3,6,9-trioxadecila, e similares.

Acila refere-se a um substituinte que é preso através de $-C(=O)-$
10 e que contém de um a dez carbonos. O grupo também pode conter heteroátomos tais como oxigênio e nitrogênio. Em uma modalidade, acila refere-se a formila e a grupos contendo de 1 a 10 átomos de carbono tendo uma configuração, reta, ramificada ou cíclica, saturada, insaturada e aromática e combinações das mesmas, presos à estrutura parental através de uma funcionalidade carbonila. Um ou mais carbonos no resíduo acila podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre contanto que o ponto de ligação à estrutura parental permaneça na carbonila. Exemplos incluem acetila, benzoíla, propionila, isobutirila, *t*-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, $-C(=O)NH_2$ e similares. Acila inferior refere-se a grupos contendo um a quatro carbonos. Exemplos de (C_1-C_{10}) acila também incluem toluoíla, benziloxicarbonila, *t*-butoxicarbonila, acrilóila, oxalíla e $-C(=O)N(R^{11})_2$, onde cada R^{11} é independentemente H ou (C_1-C_6) alquila, ou tomados juntos, $N(R^{11})_2$ representa um heterociclo de 5, 6, ou 7 membros no anel contendo nitrogênio. O heterociclo de 5, 6, ou 7 membros no anel contendo nitrogênio pode ser, por exemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZpiperazina ou azepano. O especialista na técnica reconhece que os grupos $-C(=O)N(R^{11})_2$, junto com o nitrogênio de anel ao qual eles estão ligados, também podem ser chamados de ureias. Em certas modalidades, outros grupos (C_1-C_{10}) acila, descritos em Protective Groups in Organic Synthesis por T.W.Greene & P.G.M.Wuts
20 [John Wiley & Sons, New York, 1999], também podem ser contemplados.

Arila (Ar) e heteroarila significam um anel aromático ou heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O,

N ou S; um sistema de anel aromático ou heteroaromático bicíclico de 9 ou 10 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S; ou um sistema de anel aromático ou heteroaromático tricíclico de 13 ou 14 membros contendo 0-3 heteroátomos selecionados de O, N ou S. Os anéis carbocíclicos aromáticos de 6 a 14 membros incluem, por exemplo, benzeno, naftaleno, indano, tetralina, e fluoreno e os anéis heterocíclicos aromáticos de 5 a 10 membros, por exemplo, imidazol, piridina, indol, tiofeno, benzopirranona, tiazol, furano, benzofurano, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, pirimidina, pirazina, tetrazol e pirazol.

10 Arilalquila refere-se a um substituinte no qual um resíduo arila é preso à estrutura parental através de alquila. Exemplos são benzila, fenetila e similares. Heteroarilalquila refere-se a um substituinte no qual um resíduo heteroarila é preso à estrutura parental através de alquila. Exemplos incluem, por exemplo, piridinilmetila, pirimidiniletila e similares.

15 Heterociclo significa um resíduo cicloalquila ou arila no qual de um a três carbonos são substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O e S. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Exemplos heterociclos que se enquadram no escopo da invenção incluem pirrolidina, pirazol, pirrol, tetra-hidroisoquinolina, benzodioxano, benzodioxol (comumente denominado metilenodioxifenila, quando ocorre como um substituinte), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, dioxano, tetra-hidrofurano e similares. Deve-se observar que heteroarila é um subgrupo de
20
25 heterociclo no qual o heterociclo é aromático.

Alquila substituída, arila substituída, cicloalquila substituída, heterociclila substituída e assim por diante referem-se à alquila, arila, cicloalquila, ou heterociclil onde até três átomos de H em cada resíduo são substituídos por halogênio, haloalquila, hidróxi, alcóxi inferior, carbóxi, carboalcóxi (também denominado alcoxycarbonil), carboxamido (também denominado alquilaminocarbonil), ciano, carbonila, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, acilamino, amidino, fenila, benzila,

heteroarila, denóxi, benzilóxi, ou heteroarilóxi.

O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

A terminologia relacionada com "proteger", "desproteger" e funcionalidades "protegidas" ocorre em todo este pedido. Tal terminologia é bastante conhecida pelos versados na técnica e é usada no contexto de processos que envolvem tratamento sequencial com uma série de reagentes. Nesse contexto, um grupo funcional refere-se a um grupo que é usada para encobrir uma funcionalidade durante uma etapa processual na qual, do contrário, ele reagiria, mas na qual ele é indesejável. O grupo protetor impede uma reação naquela etapa, mas pode ser subsequentemente removido para expor a funcionalidade original. A remoção ou "desproteção" ocorre depois de terminadas as reações nas quais a funcionalidade poderia interferir. Portanto, quando uma sequência de reagentes é especificada, como no caso dos processos da invenção, o especialista na técnica pode prontamente perceber quais grupos seriam adequados como "grupos protetores".

No caso da presente invenção, as funcionalidade que devem ser protegidas incluem aminas, e ocasionalmente ácidos carboxílicos e álcoois. Grupos adequados para tanto estão discutidos em obras de referência no campo da química, tais como Protective Groups in Organic Synthesis de T.W.Greene & P.G.M.Wuts [John Wiley & Sons, New York, 1999], que está aqui incorporada a título de referência. Chama-se atenção particular para o capítulo intitulado "Protection for the Amino Group" (páginas 494-614).

As abreviações Me, Et, Ph, Tf, Ts e Ms representam metila, etila, fenila, trifluorometanossulfonila, toluenossulfonila e metanossulfonila, respectivamente. Uma lista completa das abreviações utilizadas pelos químicos orgânicos (i.e., especialistas na técnica) aparece na primeira edição de cada volume do Journal of Organic Chemistry. A lista, que é tipicamente apresentada em um quadro intitulado "Standard List of Abbreviations" está aqui incorporada a título de referência. Como entendido pelo especialista na técnica, os termos "isopropanol", "álcool isopropílico" e "2-propanol" são equivalentes e representados pelo registro CAS N^o: 67-63-0.

Um exemplo de um ácido que pode ser usado nos processos da

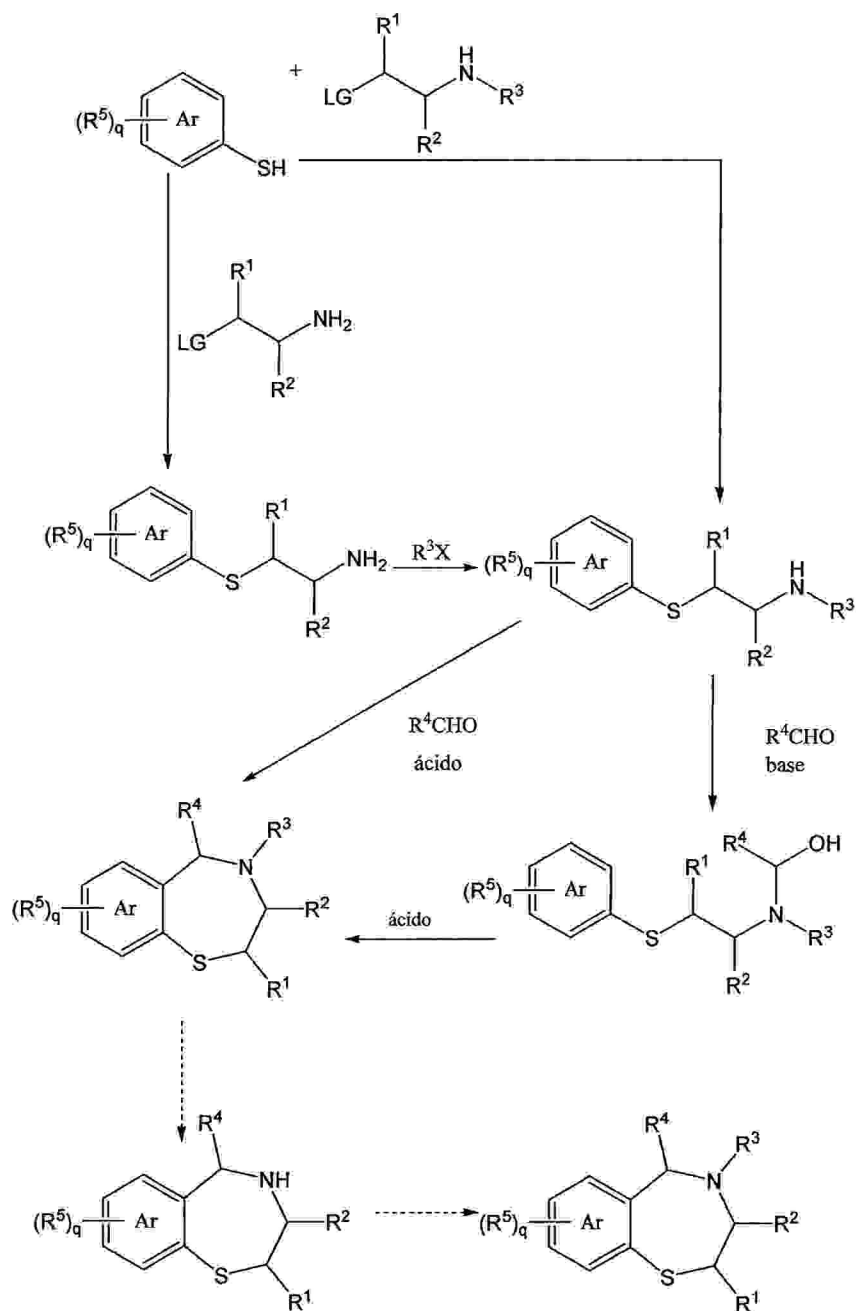
invenção incluem, sem limitação, um ácido sulfônico ou um ácido de Lewis. Um exemplo de um ácido sulfônico inclui, sem limitação, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido trifluormetanossulfônico. Um exemplo de um ácido de Lewis inclui, sem limitação, etereato de trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio, cloreto de alumínio ou cloreto de zinco. Um exemplo de um sal de ácido é p-toluenossulfonato de piridínio.

Um exemplo de uma base que pode ser usada nos processos da invenção inclui, sem limitação, um hidreto, um hidróxido ou um carbonato de metal alcalino, a piridina ou uma trialkilamina. Bases específicas incluem NaH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N e (iPr)₂NEt.

Referência a um ácido ou base nas várias modalidades apresentadas abaixo inclui uma referência a qualquer um dos materiais listados acima.

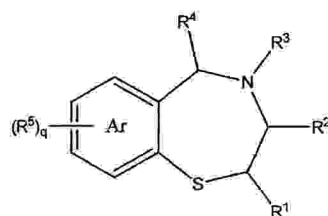
Os processos da invenção estão mostrados no Esquema 1.

Esquema 1

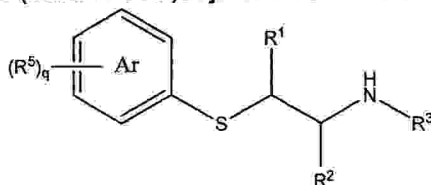


Em um primeiro aspecto da invenção, a invenção refere-se a um processo para preparar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[1,4]tiazepina de fórmu-

la



O processo resulta na formação de um anel tiazepina, e compreende tratar um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



5 com um aldeído de fórmula $R^4\text{CHO}$ ou um multímero do mesmo, e um ácido. Neste processo,

Ar é um sistema de anel arila ou heteroarila monocíclico, bicíclico ou tricíclico. Exemplos incluem compostos nos quais Ar é benzeno (benzotiazepinas) assim como compostos nos quais Ar é, por exemplo naftaleno, piridina ou benzofurano.

10 R^1 , R^2 e R^4 são, cada um, independentemente H, (C_1 - C_{20}) hidrocarboneto, (C_1 - C_6)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1 - C_6)alquil-arila, (C_1 - C_6)alquil-cicloalquila, (C_1 - C_6)alquil-heterociclila ou (C_1 - C_6)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila.

20 R^3 é (C_1 - C_{10})acila, $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1 - C_6)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1 - C_6)alquil-arila, (C_1 - C_6)alquil-cicloalquila, (C_1 - C_6)alquil-heterociclila ou (C_1 - C_6)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila.

R^5 é independentemente em cada uma de suas ocorrências H, (C₁-C₂₀)hidrocarboneto, (C₁-C₆)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆)alquil-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-heterociclila ou (C₁-C₆)alquil-heteroarila, halogênio, acila, SO₃, -OR⁶, -SR⁶, -NR^{6a}R^{6b},
 5 -N(R⁶)C(=O)OR⁷, N(R⁶)C(=O)R⁷, -C(=O)NR^{6a}R^{6b}, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -OC(=O)R⁶,
 -NO₂, -CN, -(C₁-C₆)haloalquila, -O-(C₁-C₆)haloalquila, -N₃ ou -P(O)R⁸R⁹, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados
 10 do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila.

R^{10} e R^{11} são cada um independentemente H, -OR¹⁴, -NR^{6a}R^{6b}, NHNHR¹⁵, NHOH, CONH₂NHR¹⁵, CO₂R¹⁵, CONR¹⁵, halogênio, alcóxi, arilóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi, adamantilóxi, (C₁-C₂₀)hidrocarboneto, (C₁-C₆)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila,
 15 (C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆)alquil-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-heterociclila ou (C₁-C₆)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila.

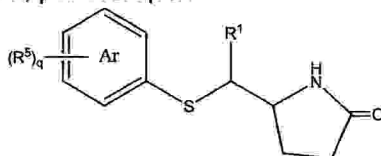
R^{6a} , R^{6b} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} são cada um independentemente em cada uma de suas ocorrências H, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁶, NHNHR¹⁶, NHOH, (C₁-C₂₀)hidrocarboneto, (C₁-C₆)alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C₁-C₆)alquil-arila, (C₁-C₆)alquil-cicloalquila, (C₁-C₆)alquil-heterociclila ou (C₁-C₆)alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e
 25 heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila, ou R^{6a} e R^{6b} , junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, representam um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel.

R^{13} é NH₂, OH, -SO₂R¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, C(=O)R¹⁷, NH(C=O)R¹⁷, -O(C=O)R¹⁷, ou -P(O)R⁸R⁹; m é um inteiro de 1-10; e q é zero ou um inteiro
 30 de 1-4, contanto que quando R^5 for -C(=O)R⁶, R^5 não esteja em uma posi-

ção orto em relação à cadeia lateral de enxofre.

Conforme usado neste relatório acila refere-se a um substituinte que é ligado através de $-C(=O)-$ e que contém de um a dez carbonos. O grupo também pode conter heteroátomos tais como oxigênio e nitrogênio. Exemplos de (C_1-C_{10}) acila incluem acetila, benzoila, toluoila, benziloxicarbonila, t-butoxicarbonila, acrilóila, oxalila e $-C(=O)N(R^{19})_2$, onde cada R^{19} é hidrogênio, alquila, arila, heterociclila, heteroarila, alquilarila, alquilheterociclila, ou alquilheteroarila, ou tomados juntos, $N(R^{19})_2$ representa um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel. O heterociclo de 5, 6, ou 7 membros contendo nitrogênio no anel pode ser, por exemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZpiperazina ou azepano. Em um subgrupo de R^3 , R^{3a} é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$, e R^{18} pode ser H, C_1-C_4 alquila, (C_1-C_4) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi. Em certas modalidades, outros grupos (C_1-C_{10}) acila, descritos em Protective Groups in Organic Synthesis de T.W.Greene & P.G.M.Wuts, também podem ser contemplados. O versado na técnica irá perceber que os grupos $-C(=O)N(R^{19})_2$, junto com o nitrogênio de anel ao qual eles estão ligados, também podem ser chamados de ureias.

Como uma alternativa, R^2 e R^3 tomados juntos podem formar um heterociclo contendo nitrogênio oxo-substituído. Exemplos incluem uma pirrolidona, oxazolidinona ou piperidinona. Nesses heterociclos o oxo será adjacente ao nitrogênio, por exemplo:

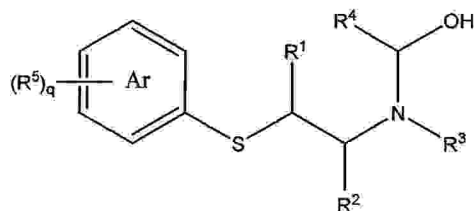


No componente aldeído, R^4 pode ser H, (C_1-C_6) alquila, arila, heteroarila, aril (C_1-C_6) alquila e heteroaril (C_1-C_6) alquila. Cada um dos resíduos arila e heteroarila pode ser opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila, alcóxila, nítro, ciano e haloalquila. Quando R^4 é H, o aldeído é formaldeído. O próprio formaldeído é um gás e, portanto, ele em geral é mais facilmente manipulado que um de seus oligômeros e polímeros comercialmente disponíveis, a

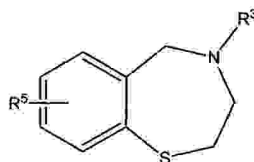
saber 1,3,5-trioxano e para-formaldeído. Da mesma forma, o acetaldeído pode ser empregado como trímico comercialmente disponível, para-aldeído (2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano), ou o aldeído é para-formaldeído. Ficará claro para o versadoa na técnica que um multímero de qualquer aldeído pode ser usado no lugar do aldeído no processo da invenção.

Os substituintes no carbociclo, $(R^5)_q$, podem ser independentemente H, (C_1-C_{10}) hidrocarboneto, halogênio, $-OR^6$, $-SR^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(R^6)C(=O)OR^7$, $-C(=O)N(R^6)_2$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-OC(=O)R^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-O-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-N_3$ ou $-P(O)R^8R^9$. Nestes substituintes, R^6 pode ser H, (C_1-C_{10}) hidrocarboneto, heterociclila, heterociclil (C_1-C_6) alquila ou aril (C_1-C_6) alquila; R^7 pode ser (C_1-C_{10}) hidrocarboneto, heterociclila, heterociclilalquila ou arilalquila; R^8 e R^9 podem ser independentemente H, (C_1-C_{10}) hidrocarboneto, heterociclila, heterociclil (C_1-C_6) alquila ou aril (C_1-C_6) alquila. Em certas modalidades, R^5 pode ser H, (C_1-C_4) hidrocarboneto, halogênio, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ haloalquila e $-O-(C_1-C_4)$ haloalquila; e R^6 pode ser H ou (C_1-C_6) hidrocarboneto. Quando R^5 é $-C(=O)R^6$ e está na posição orto em relação à cadeia lateral de enxofre, ele pode interferir na reação desejado e produzir rendimentos mais baixos da tiazepina.

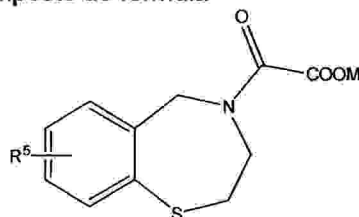
Em um segundo aspecto da invenção, o anel tiazepina é fechado em duas etapas em vez de uma. O [2-(acilaminoetil)tio]areno é reagido com o aldeído descrito acima e uma base para formar um [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



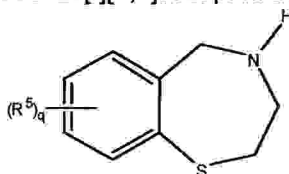
O [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno é tratado com um ácido para formar a 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[1,4] tiazepina. Em uma modalidade da invenção, quando R^3 é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$, ou um grupo protetor de nitrogênio, OH, onde R^{18} é H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi, o processo compreende converter um composto de fórmula



em um composto de fórmula



A etapa de conversão é efetuada por clivagem do grupo R^3 para dar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula



5 acilação da 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato; e remoção do éster. Em uma modalidade, o éster é removido por hidrólise. De acordo com esta modalidade, a hidrólise é efetuada por tratamento do éster com uma base ou com um ácido. Em uma outra modalidade, no entanto, quando o éster inclui um grupo funcional clivável por hidrogenação (por exemplo, éster benzílico), a benzila ou outro grupo clivável
10 pode ser removido por hidrogenação catalítica, por exemplo usando H_2 e um catalisador metálico tal como Pd/C e Pt/C.

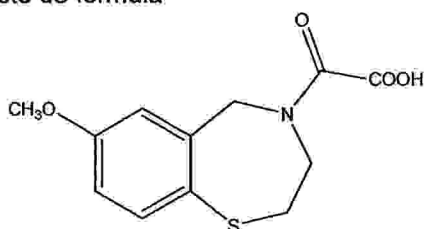
M pode ser H, amônio, um metal alcalino (por exemplo, sódio) ou um metal alcalinoterroso (por exemplo, magnésio ou cálcio). O termo "amônio" inclui todas as espécies de nitrogênio catiônico, que incluem arginina, NH_4^+ , $N(\text{alquil})_3^+$, $N(\text{alquil})_2H^+$, $N(\text{alquil})_3H^+$ e $N(\text{alquil})_4^+$.
15

Será observado pelo especialista na técnica que os compostos feitos pelos processos da presente invenção podem estar em uma forma hidratada, por exemplo mono-hidratado, di-hidratado, tri-hidratado, entre outras, ou eles podem estar na forma anidra. Da mesma forma, os compostos feitos
20 pelos processos da presente invenção podem estar na forma de um solvato

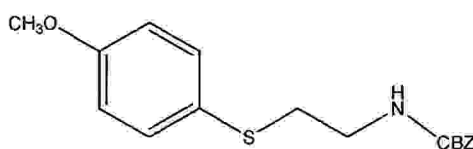
com um solvente orgânico tal como um álcool, por exemplo metanolato, etanolato, e similares.

Em uma modalidade, o processo é realizado da maneira descrita acima empregando materiais nos quais R^1 , R^2 e R^4 são hidrogênio e R^3 é COOR. O éster resultante é clivado para produzir o ácido, que pode ser opcionalmente convertido em seus sais onde M é como descrito acima. Em uma modalidade normalmente preferida, M é sódio.

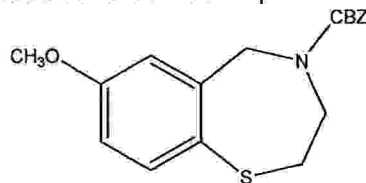
Em uma outra modalidade da invenção, o processo compreende preparar um composto de fórmula



10 onde o [2-(acilaminoetil)tio]areno tem a fórmula

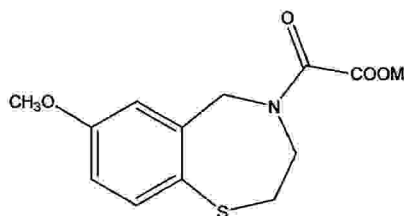


o aldeído é para-formaldeído e o ácido é ácido toluenossulfônico ou ácido clorídrico e a reação produz uma benzotiazepina CBZ-protégida de fórmula



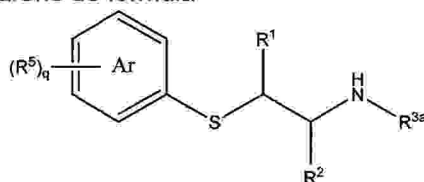
15 O grupo carbobenzilóxi é clivado com um ácido para dar 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina que é acilada com cloro-oxalato de metila. O éster metílico é hidrolisado com uma base aquosa; e em seguida é acidificado para dar o composto do tipo ácido.

O composto do tipo ácido é convertido em um composto de fórmula

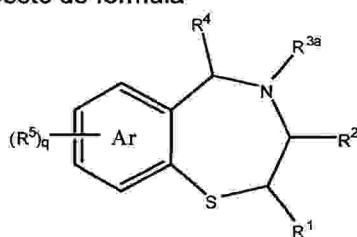


onde M é amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

Em uma outra modalidade da invenção, quando onde R^3 é R^{3a} , o 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[1,4]tiazepina é preparado por tratamento de um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula

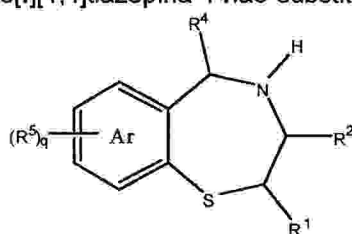


- 5 com um aldeído de fórmula R^4CHO ou um multímero do mesmo, e um ácido para produzir um composto de fórmula

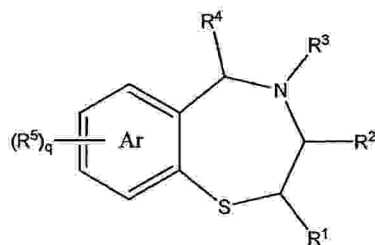


onde R^{3a} é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$ ou um grupo protetor de nitrogênio, onde R^{18} é H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi.

- 10 O substituinte R^{3a} pode ser ainda clivado para produzir uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída de fórmula



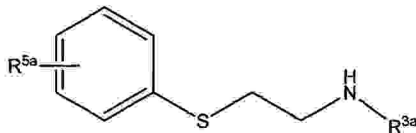
A 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída é ainda acilada com R^3X para produzir um composto de fórmula



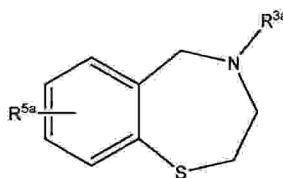
O substituinte R^3 é (C_1-C_{10}) acila, $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoila, nitro, ciano e haloalquila; e X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo éster ativado.

Em uma modalidade específica, o substituinte R^3 é t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, benziloxicarbonila substituída ou fluorenilmetoxicarbonila; e o R^3X é um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato ou um cloreto carbâmico.

Em uma modalidade específica, o composto [2-(acilaminoetil) tio]areno tem a fórmula

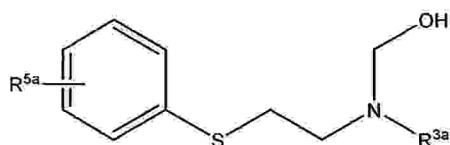


e pode ser reagido com o formaldeído ou um multímero do mesmo e um ácido para formar uma benzotiazepina protegida de fórmula

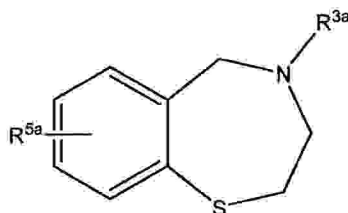


ou com o formaldeído ou um multímero do mesmo e uma base para formar um

[N-hidroxiometil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno de fórmula

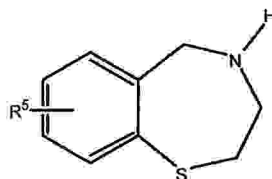


O [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno pode ser ainda reagido com um ácido para dar uma benzotiazepina protegida de fórmula

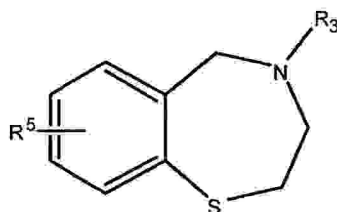


O substituinte R^{3a} é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$ ou um grupo protetor de nitrogênio, o substituinte R^{5a} é H, (C_1-C_4) hidrocarboneto, halogênio, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ haloalquila ou $-O-(C_1-C_4)$ haloalquila, o substituinte R^6 é H ou (C_1-C_6) hidrocarboneto; e o substituinte R^{18} é H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_4) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi.

Clivagem adicional resulta no composto de fórmula



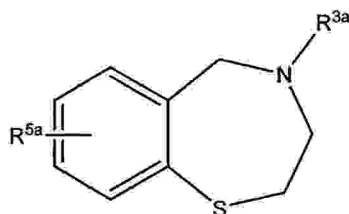
10 O composto pode ser ainda acilado com R^3X para obter um composto de fórmula



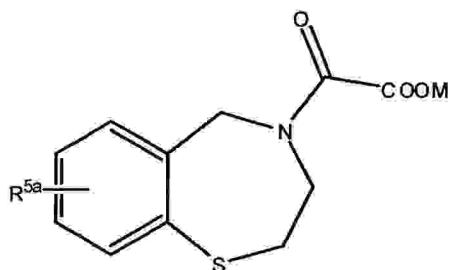
15 O substituinte R^3 é (C_1-C_{10}) acila, $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila,

cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcional-
 mente substituída com um a três substituintes independentemente selecio-
 nados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e
 haloalquila; R^{10} e R^{11} são cada um independentemente H, $-OR^{14}$, $-NR^{6a}R^{6b}$,
 5 $NHNHR^{15}$, $NHOH$, $CONH_2NHR^{15}$, CO_2R^{15} , $CONR^{15}$, halogênio, alcóxi, arilóxi,
 alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi, adamantilóxi, $(C_1-$
 $C_{20})$ hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila,
 (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou
 (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e he-
 10 teroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes inde-
 pendentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila,
 alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; R^{13} é NH_2 , OH , $-SO_2R^{16}$, $-NHSO_2R^{16}$,
 $C(=O)R^{17}$, $NH(C=O)R^{17}$, $-O(C=O)R^{17}$, ou $-P(O)R^8R^9$; m é um inteiro de 1-10;
 R^{6a} , R^{6b} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} são, cada um, independentemente em cada
 15 uma de suas ocorrências H, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $NHNHR^{16}$, $NHOH$, (C_1-C_{20})
 hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila,
 (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou $(C_1-$
 $C_6)$ alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroa-
 20 rila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes indepen-
 dentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alco-
 xila, nitro, ciano e haloalquila, ou R^{6a} e R^{6b} , junto com o nitrogênio ao qual
 eles estão ligados, representam um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros con-
 tendo nitrogênio no anel; e X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo és-
 ter ativado.

25 Em uma outra modalidade, conversão adicional de um composto
 de fórmula



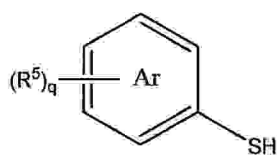
em um composto de fórmula



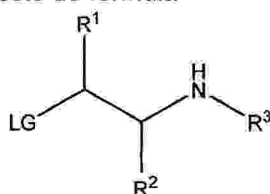
onde M é H, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso é efetuada por clivagem do grupo R^{3a} para dar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilação da 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato, e hidrólise do éster.

- 5 A etapa de hidrólise compreende tratar o éster com uma base ou um ácido, e, opcionalmente, quando M é H, acidificar. O produto resultante é opcionalmente convertido, onde M é H, em um sal do mesmo. M pode ser um cátion tal como Na⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ ou amônio.

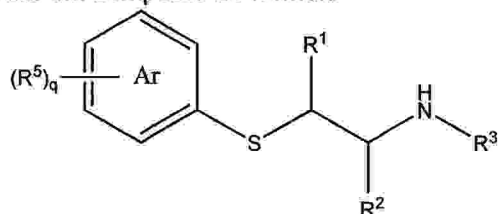
- 10 O composto [2-(acilaminoetil)tio]areno usado no fechamento de anel de uma etapa e de duas etapas pode ser obtido por reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



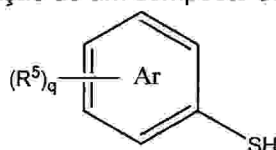
para dar um composto de fórmula



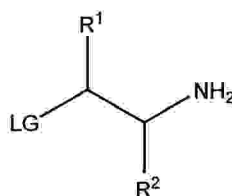
opcionalmente na presença de uma base. LG é um grupo de sa-

ída para deslocamento nucleofílico por tio. Grupos de saída para deslocamento por tiol são conhecidos na literatura. Eles incluem halogênios e sulfonatos. Exemplos incluem cloro, iodo, bromo, metanossulfonato, toluenossulfonato, benzenossulfonato, trifluormetanossulfonato, nitrofenilsulfonato e bromofenilsulfonato.

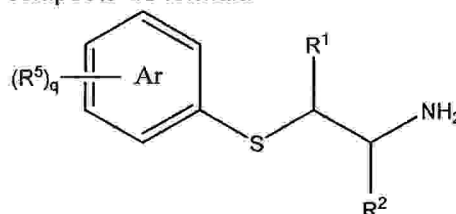
Em uma outra modalidade, o composto [2-(acilaminoetil)tio] areno pode ser obtido por reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



para dar um composto de fórmula

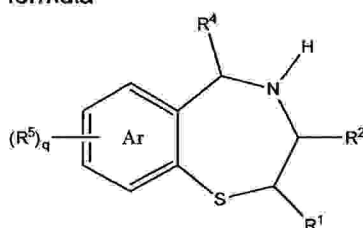


- 10 opcionalmente na presença de uma base. O substituinte acila R^3 pode ser adicionado em uma segunda etapa da reação por um composto de fórmula R^3X , opcionalmente na presença de uma base. LG é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por tiol e X é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por uma amina. R^3X assim pode ser um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato, um cloreto de sulfonila ou um cloreto carbâmico. "Éster ativado" é um termo bastante conhecido na técnica, particularmente na técnica de síntese de peptídios, para indicar ésteres que são capazes de passar por uma reação de substituição com aminas para formar amidas. O termo inclui ésteres "ativados" por substituintes removedores de elétrons vizinhos. Exemplos incluem ésteres de
- 15
- 20

fenóis, particularmente ésteres de fenóis eletronegativamente carregados tais como ésteres de pentafluorfenol; O-ésteres de isoureia, tais como os que resultam da interação com carbodi-imidas; O-ésteres de N-hidróxi-imidas e N-hidróxi heterociclos. Exemplos específicos incluem ésteres S-t-butílicos, ésteres S-fenílicos, ésteres S-2-piridílicos, ésteres de N-hidroxipiperidina, ésteres de N-hidroxissuccinimida, ésteres de N-hidroxiftalimida e ésteres de N-hidroxibenzotriazol.

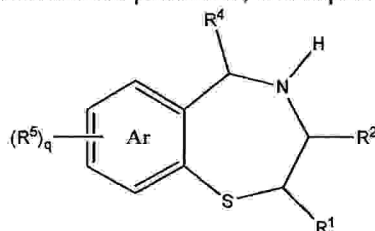
Em uma outra modalidade, a invenção compreende um processo para produzir

2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]tiazepina por clivagem do grupo R^3 para fazer um composto de fórmula

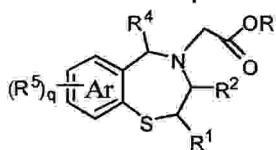


seguido por uma reação com um composto de fórmula R^3X opcionalmente na presença de uma base; onde X é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por uma amina. O R^3X é escolhido de um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato e um cloreto carbâmico.

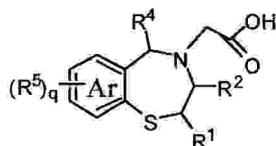
Em uma modalidade particular, o composto de fórmula



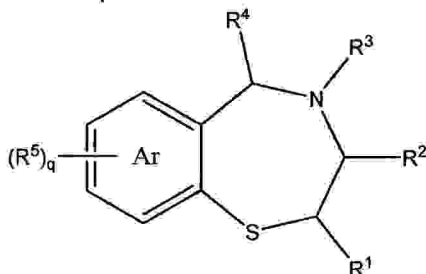
é reagido com um composto de fórmula $X-CH_2-COOR'$ onde X é um halogênio e R' é uma alquila para formar um composto do tipo éster de fórmula:



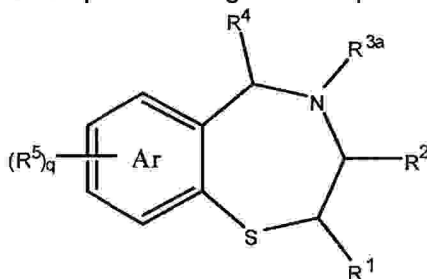
Seguido por hidrólise do éster para formar um composto de fórmula:



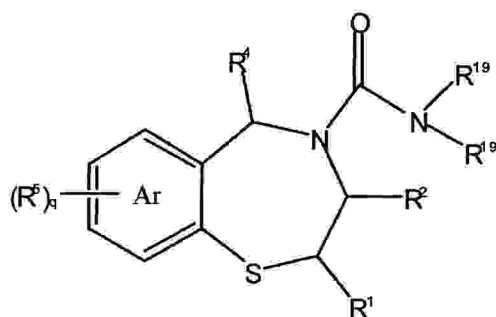
Em uma modalidade particular, a presente invenção fornece métodos para preparar um composto de fórmula



- 5 onde Ar, R¹, R², R⁴, R⁵ e q são como definidos acima, e R³ é -C(=O)-R²⁰ onde R²⁰ é N(R¹⁹)₂, onde cada R¹⁹ é independentemente escolhido de hidrogênio, alquila, arila, heterociclila, heteroarila, alquilarila, alquil-heterociclila, ou alquil-heteroarila; ou tomados juntos, N(R¹⁹)₂ representa um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel. O heterociclo de 5, 6 ou
- 10 7 membros contendo nitrogênio no anel pode ser, por exemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina, 4-CBZpiperazina ou azepano. De acordo com esta modalidade, o método compreende reagir um composto de fórmula

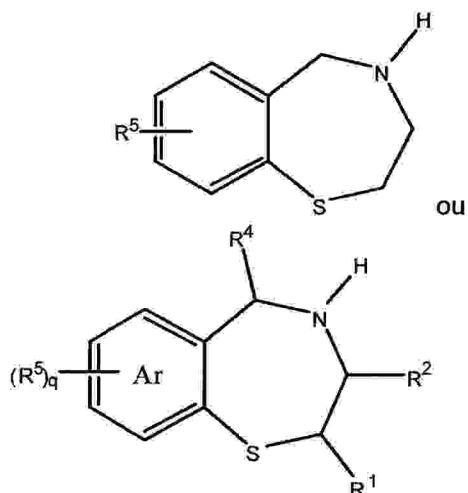


- onde Ar, R¹, R², R⁴, R⁵ e q são como definidos acima, e R^{3a} é -C(=O)-R²¹ onde R²¹ é (C₁-C₄)alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi, com uma amina de fórmula HN(R¹⁹)₂ onde cada R¹⁹ é independentemente como definido acima, para formar um composto de fórmula
- 15



Esta modalidade apresenta as vantagens de uma síntese de carbamatos simples e com alto rendimento via os métodos da presente invenção, e conversão adicional dos carbamatos em derivados de ureia em um processo simples e eficiente que oferece um produto de alta qualidade com rendimentos altos.

É evidente para um especialista na técnica que os compostos de fórmula



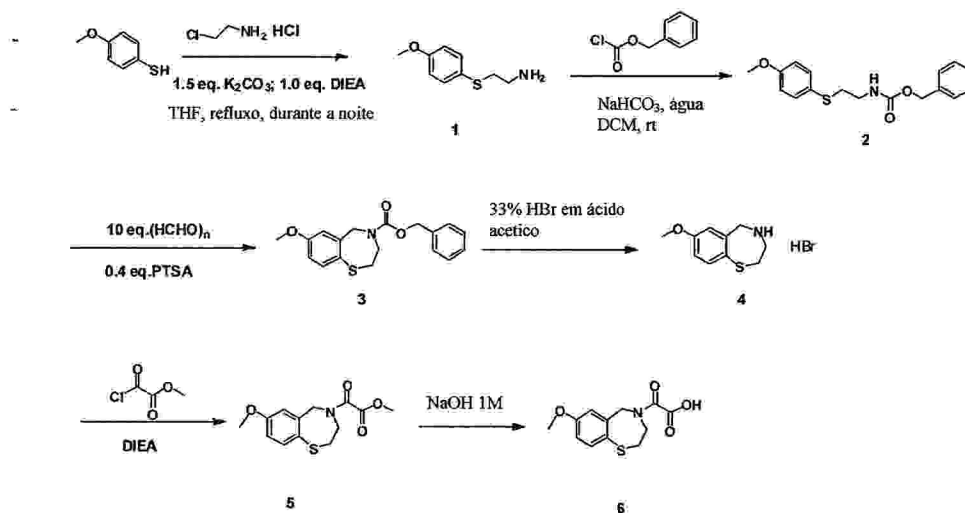
podem ser usados como material de partida para preparar vários compostos de 1,4-benzotiazepina, tais como aqueles descritos nos Pedidos de Patente US N^{os} 11/506.285 (US 2007/0173482), 11/212.413 (US 2007/0049572), 11/212.309 (US 2006/0194767) e 10/809.089 (US 2005/0215540), cujo conteúdo está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

EXEMPLOS

Processos exemplificativos que se enquadram no escopo da invenção estão apresentados abaixo.

Exemplo 1: Síntese de ácido 2-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)-2-oxoacético (6) (Esquema 2).

Esquema 2



2-(4-metoxifeniltio)etanamina (1)

5 4-Metoxitiofenol (50 g, 0,357 mol), monocloridato de 2-cloroetilamina (39,8 g, 0,343 mol.), K_2CO_3 (78,8 g, 0,57 mol) e di-isopropila etilamina (32 mL, 0,178 mol) foram misturados em 200 mL de THF. A mistura foi degaseificada por 5 minutos à pressão reduzida e refluxada em uma atmosfera de argônio por uma noite. O solvente foi removido e água (300

10 mL) foi adicionada ao balão. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 mL). As camadas orgânicas foram recolhidas, o diclorometano foi removido e 50 mL de HCl concentrado foram adicionados, seguidos por 200 mL de água. A solução foi extraída com EtOAc/hexano 1:1 (3 x 200 mL). A camada aquosa teve o pH ajustado em pH 10 com NaOH a 2 M, e foi extraída com diclorometano (3 x 200 mL). A solução orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro. Remoção do solvente deu 61 g do composto desejado como um líquido incolor, com um rendimento de 97%.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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).

20 **2-(4-metoxifeniltio)etilcarbamato de benzila (2)**

Primeiro método

A um balão contendo o composto 1 (8,0 g, 43,7 mmols), bicarbonato de sódio (12,1 g, 144 mmols), água (100 mL) e diclorometano (200 mL) foi adicionado benzil cloroformiato (8,2 g, 48,1 mmols, diluído em 100 mL de diclorometano) em gotas a 0°C. Depois da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. A camada orgânica foi recolhida e a solução aquosa foi extraída com 100 mL de diclorometano. A solução orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio. O solvente foi removido e o sólido resultante foi triturado com 200 mL de THF/hexano (1:10). O sólido recolhido e seco, deixando o produto desejado (12,9 g) com um rendimento de 93%.

Método alternativo

À solução de composto 1 (10 g, 54,6 mmols) e trietilamina (15 mL, 106 mmols) em 200 mL de diclorometano foi adicionado cloroformiato de benzila (7,24 mL, 51,5 mmols, diluído em 100 mL de diclorometano) em gotas a 0°C. Depois da adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. O sólido foi removido por filtração. A solução foi extraída com 100 mL de 0 HCl, 1 M e 100 mL de carbonato de sódio saturado, e seca em sulfato de sódio anidro. Remoção do solvente deu um sólido branco que foi agitado em 200 mL de THF/hexano (1:20) por três horas. O sólido foi recolhido por filtração para dar 14,2 g do composto desejado com um rendimento de 87%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 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-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (3)

Uma mistura de composto 2 (7,3 g, 23 mmols), para-formaldeído (6,9 g 0,23 mol) e ácido p-toluenossulfônico (1,45 g, 7,6 mmols) em 250 mL de tolueno foi agitada a 70°C por uma noite. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, o sólido foi removido por filtração. A solução foi extraída com carbonato de sódio saturado (100 mL), e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro. O produto desejado (7,4 g) foi obtido como um líquido depois da remoção do solvente com um rendimento de 97%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,44 (d, J= 8,1 Hz, 0,77H), 7,32 (m, 5,60H), 7,07 (d, J= 2,7 Hz, 0,33H), 6,68 (m, 1,30H), 5,04 (s, 2H), 4,59 (ss, 2H), 3,96 (br, 1,80), 3,80 (ss, 1,23 H), 3,55 (s, 1,97H), 2,76 (m, 2H).

bromidrato de 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina (4 sal de HBr)

Primeiro método

Uma solução de HBr (33% em ácido acético, 10 mL) foi adicionada ao composto **3** (4,2 g, 12,8 mmols). Depois da adição, dióxido de carbono começou a desenvolver e formou-se um sólido branco. A mistura foi deixada descansar à temperatura ambiente por mais 2 horas. Éter dietílico (150 mL) foi adicionado à mistura, e esta foi agitada por 30 minutos. O sólido foi recolhido por filtração e lavado com éter dietílico. O sólido foi seco a vácuo para dar 3,40 g do composto desejado com um rendimento de 91,8%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 9,02 (br, 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 livre 4a)

O composto **3** (10 g, 30 mmols) foi misturado com 50 mL de HCl concentrado, 50 mL de água e 30 mL de dioxano. A mistura foi agitada a 100° C por uma noite. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, a maior parte do solvente e do HCl foi removida à pressão reduzida. Água (100 mL) foi adicionada à solução e o sólido foi removido por filtração. A solução aquosa foi extraída com EtOAc/hexano (1:1, 3 x100 mL) e basificada por adição 15 g de NaOH. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 150 mL). A solução combinada foi seca em sulfato de sódio anidro. Remoção do solvente deu um líquido que solidificou depois de descansar à temperatura ambiente, deixando 6,2 g do composto desejado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 2,7 Hz, H), 6,68 (dd, J= 2,7, 8,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,96 (br, 1,80), 3,76 (s, 3 H), 3,38 (m, 2H), 2,68 (m, 2H).

2-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)-2-oxoacetato de metila (5)

A uma solução de composto **4** (580 mg, 2,97 mmols) e diisopropila etilamina (1,0 mL, 5,5 mmols) em 20 mL de diclorometano foi adicionado cloro-oxoacetato de metila (301 ml, 3,27 mmols). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Ela foi diluída com 40 mL de diclorometano e extraída com HCl a 1M (2 x 30 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio. Remoção do solvente deu o composto desejado (740 mg) com um rendimento de 89%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J= 2,7Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,76 (br, 2H), 4,06 (m, 0,6H), 3,87 (m, 7,4H), 2,81 (m, 2H).

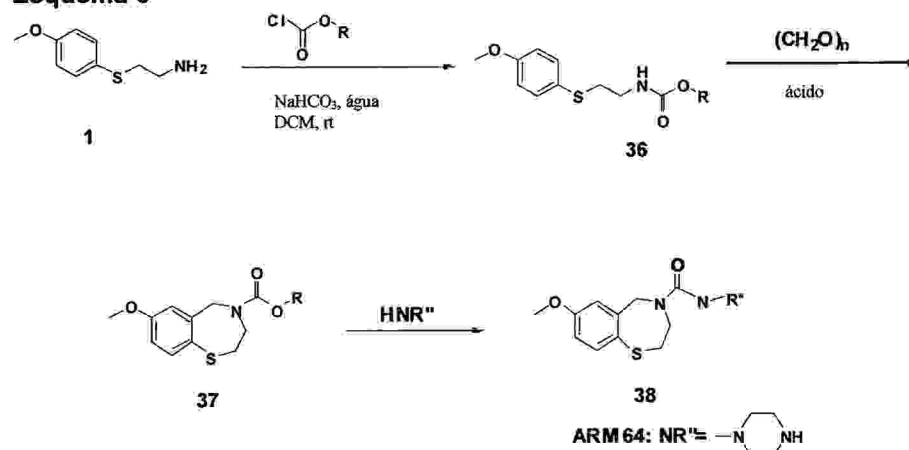
Ácido 2-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)-2-oxoacético (6)

O composto **5** (740 mg) foi dissolvido em 30 mL de uma mistura de THF, metanol e NaOH a 1 M (1:1:1). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas e acidificada com HCl a 1 N. O solvente orgânico foi removido e o sólido resultante foi recolhido e lavado com água. O sólido foi seco a vácuo para dar 600 mg de um sólido com um rendimento de 85%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7,43 (m, 2H), 7,00 (d, J= 2,7Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,66 (ss, 2H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,73 (ss, 3H), 2,83 (m, 2H).

Exemplo 2: síntese do composto 38 (por exemplo, 7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(piperazin-1-il)metanona (ARM064) (Esquema 3).

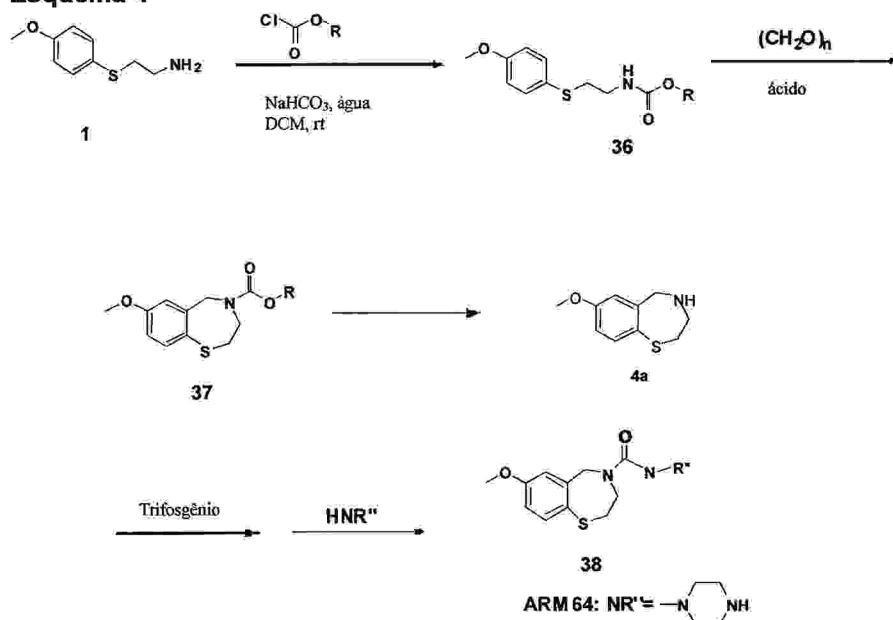
Esquema 3



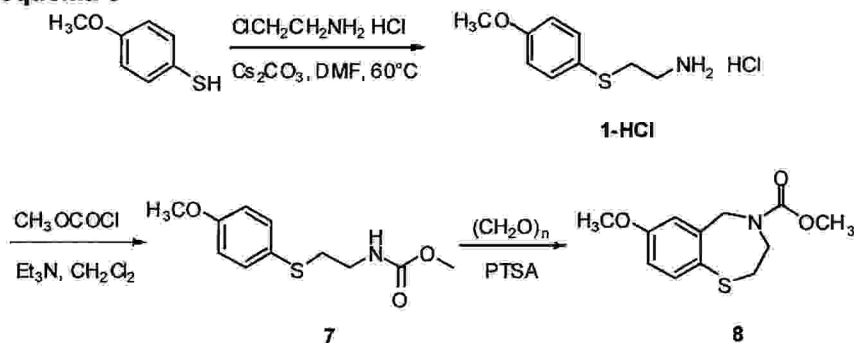
O composto **1** reage com ClC(=O)OR para formar o composto **36**, onde R \u00e9 fenila, 4- NO_2 -fenila, metila, etila, benzila, alila, CH_2CCl_3 , CH_2CF_3 ou outro grupo que, junto com o oxig\u00eanio ao qual eles est\u00e3o ligados, pode servir como um grupo de sa\u00edda quando reagido com uma amina. O composto **36** reage com $(\text{CH}_2\text{O})_n$, em um \u00e1cido para formar o composto **37**. Aquecimento da mistura de composto **37** e uma amina (HNR'') na presen\u00e7a de uma base ou de um catalisador tal como $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (*Janda, K. D. et. al. Tetrahedron 2004, 60, 3439*), ou $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (*Vauthey, I. et. al. Tetrahedron Lett. 2000, 41,6347*), d\u00e1 o composto **38**. Alternativamente, a rea\u00e7\u00e3o entre o composto **37** e a amina (HNR'') pode ser catalisada com o uso de um catalisador met\u00e1lico tal como $\text{Zr}(\text{Ot-Bu})_4$ (*Porco, J. A. et. al. Organic Lett. 2007, 1517*). Para a prepara\u00e7\u00e3o de ARM064, HNR'' \u00e9 piperazina ou uma piperazina Boc-prottegida. Quando piperazina Boc-prottegida \u00e9 usada, o grupo Boc pode ser removido em um \u00e1cido tal como TFA. O composto **38** resultante \u00e9 ARM064. Rendimento: 85%-95%.

Exemplo 3: s\u00edntese do composto 38 (por exemplo, 7-met\u00f3xi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(piperazin-1-il)metanona (ARM064) (Esquema 4).

Esquema 4



- O composto **1** reage com ClC(=O)OR para formar o composto **36**, onde R \u00e9 fenila, 4- NO_2 -fenila, metila, etila, benzila, alila, CH_2CCl_3 , CH_2CF_3 ou outro grupo que pode servir como um grupo de sa\u00edda quando reagido com uma amina. O composto **36** reage com $(\text{CH}_2\text{O})_n$, em um \u00e1cido para formar o composto **37**. O grupo carbamato \u00e9 ent\u00e3o removido para dar a amina livre, composto **4a**. Quando R \u00e9 benzila, o carbamato **37** pode ser convertido no composto **4** ou na sua base livre composto **4a**, da maneira descrita no Exemplo 1 para a convers\u00e3o do composto **3** nos compostos **4** e **4a**. O composto **4a** (ou **4**) \u00e9 reagido com trifosg\u00eanio seguido por uma amina (HNR'') opcionalmente na presen\u00e7a de uma base. Para a prepara\u00e7\u00e3o de ARM064, HNR'' \u00e9 de prefer\u00eancia uma piperazina Boc-prottegida. Quando uma piperazina Boc-prottegida \u00e9 usada, o grupo Boc pode ser removido em um \u00e1cido tal como TFA. O composto **38** resultante \u00e9 ARM064.
- Exemplo 4: s\u00edntese de metil 7-met\u00f3xi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato (8) (Esquema 5).**

Esquema 5**cloridrato de 2-(4-metoxifeniltio)etanamina (1-HCl)**

Uma mistura de 4-metoxibenzenotiol (25 g), 2-cloroetilamina HCl (1,1eq.) e Cs_2CO_3 (2,4 eq.) em DMF (200 mL) foi agitada a 60°C por 2 dias. Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida e o produto bruto foi dissolvido em 300 mL de EtOAc. A fase orgânica foi lavada com H_2O (2 x 50 mL) e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 200 mL de HCl 1N e lavado com EtOAc (2 x 50 mL). Evaporação da fase aquosa deu o produto desejado como o sal de HCl e um sólido branco. Rendimento: 34,8 g, 91%. (A amina livre pode ser obtida por tratamento do sal com NaOH 1N).

2-(4-metoxifeniltio)etilcarbamato de metila (7)

A uma solução de composto **1-HCl** (0,466 g) em CH_2Cl_2 (20 mL) resfriada para $\sim 0^\circ\text{C}$ foram adicionados cloroformiato de metila (1,1 eq.) e trietilamina (2,5 eq.). A mistura reacional foi agitada por 2 horas a 0°C e lavada com HCl a 1 N e NaHCO_3 saturado. Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **7** como um sólido branco com um rendimento de 480 mg, 98%.

^1N -RMN (300MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,1 (largo, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de metila (8)

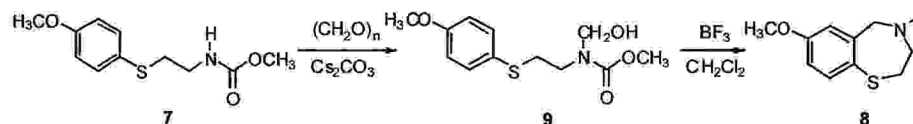
Uma mistura de composto **7** (95 mg), para-formaldeído (95 mg, excesso), ácido p-toluenossulfônico (30 mg) em benzeno (4 mL) foi agitada a 60°C por uma noite. Análise por TLC mostrou um ponto novo e o desapare-

cimento completo do material de partida. Filtração, seguida de concentração e cromatografia em SiO₂ deu 92 mg de produto **8** puro. Rendimento: 95%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, 0,6H), d: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, largo, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 0,6 x 3H), 2,90 (m, 2H).

Exemplo 5: síntese de 7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de metila (8) (Esquema 6)

Esquema 6



10 hidroximetil(2-(4-metoxifenil)etil)carbamato de metila (9)

Uma mistura de composto **7** (2,0 g), para-formaldeído (1,5 g), Cs₂CO₃ (1,2 eq.) em THF (50 mL) foi agitada a 70 °C por 3 horas. Filtração e concentração do solvente deu o produto do título **9** como um sólido branco puro. Rendimento: 2,2 g, 98%.

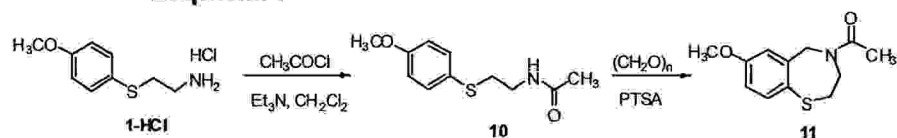
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,7 (largo, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de metila (8)

Uma solução de composto **9** (20,0 mg) em 10 mL de CH₂Cl₂ foi tratada com 1,1 eq. de BF₃-OEt₂ em uma atmosfera de Ar. A mistura foi agitada por uma noite e lavada com HCl a 1 N e NaHCO₃ saturado. Remoção do solvente deu o produto bruto e análise por TLC mostrou um ponto principal. O produto bruto foi ainda purificado em uma coluna de SiO₂ para dar o composto título (16 mg). A estrutura foi confirmada por RMN e comparação por TLC com uma amostra autêntica preparada pela reação de 7-MeO-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina com cloroformiato de metila.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,40 (d, 0,6H), d: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, largo, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 0,6 x 3H), 2,90 (m, 2H).

30 Exemplo 6: síntese de 1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-

4(5H-il) etanona (11) (Esquema 7)**Esquema 7****N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)acetamida (10)**

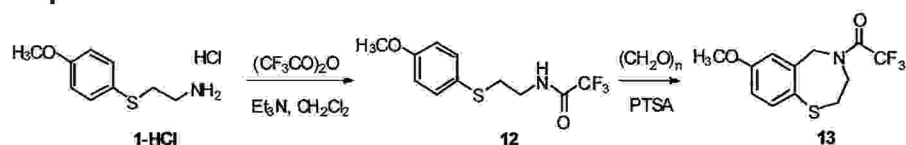
5 A uma solução de composto **1-HCl** (0,44 g) em CH_2Cl_2 (15 mL) resfriada para $\sim 0^\circ\text{C}$ foram adicionados cloreto de acetila (1,0 mL) e trietilamina (1,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a 0°C e lavada com HCl a 1 N, NaHCO_3 saturado. Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **10** como um sólido (puro por TLC e RMN). Rendimento: 0,5 g.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,90 (s, largo, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,1 (s, 3H).

1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H-il)etanona (11)

15 Uma mistura de composto **11** (70 mg), para-formaldeído (70 mg), ácido p-toluenossulfônico (40 mg) em benzeno (4 mL) foi agitada a 70°C por uma noite. Filtração, seguida de lavagem com uma solução saturada de NaHCO_3 deu o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em SiO_2 , deu o composto desejado (**11**) com um rendimento de 91%.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, 0,6H), d: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, largo, 0,6 x 2H), 3,90 (s, largo, 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).

Exemplo 7: síntese de 2,2,2-triflúor-1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H-il)etanona (13) (Esquema 8)**Esquema 8****2,2,2-triflúor-N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)acetamida (12)**

A uma solução de composto **1** (como cloridrato, 1,8 g) em

CH₂Cl₂ (20 mL) resfriada para ~4 °C foram adicionados anidrido trifluoracético (1,1 eq.) e trietilamina (1,5 eq.). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e lavada com HCl a 1 N e NaHCO₃ saturado.

Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **12** como um sólido (puro por TLC e RMN). Rendimento: 2,5 g.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, largo, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

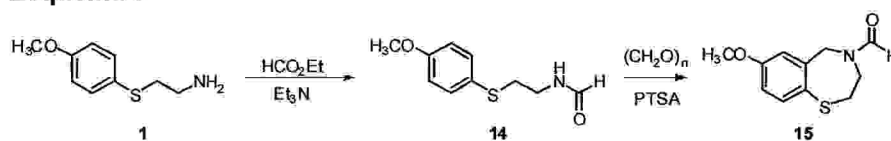
2,2,2-Trifluór-1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobencof[*f*][1,4]tiazepin-4(5H)-il)etanona (13)

Uma mistura de composto **12** (100 mg), para-formaldeído (100 mg), ácido p-toluenossulfônico (60 mg) em tolueno (10 mL) foi agitada a 80 °C por uma noite. Filtração, seguida de lavagem com solução saturada de NaHCO₃ deu o produto bruto **13** com um rendimento estimado de ~70% por TLC e RMN.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) 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).

Exemplo 8: Síntese de 7-metóxi-2,3-di-hidrobencof[*f*][1,4]tiazepina-4(5H)-carbaldeído (15) (Esquema 9)

Esquema 9



20 N-(2-(4-Metoxifeniltio)etil)formamida (14)

Uma solução de composto **1** (550 mg) e Et₃N (1mL) em HCO₂Et (20 mL) foi refluxada por 12 horas. A mistura foi resfriada e lavada com HCl a 1 N e NaHCO₃ saturado. Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **14** como um sólido: 606 mg. O produto bruto parecia ser puro por TLC e RMN e foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): 8,15 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,2 (s, largo, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

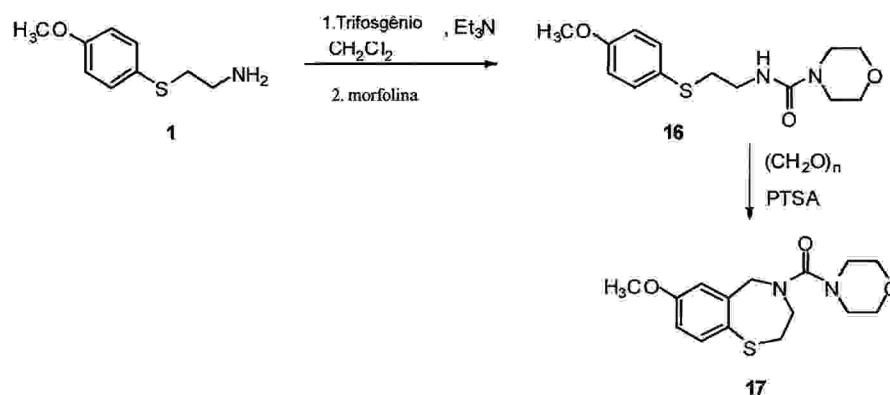
7-Metóxi-2,3-di-hidrobencof[*f*][1,4]tiazepina-4(5H)-carbaldeído (15)

Uma mistura de composto **14** (100 mg), para-formaldeído (100 mg), ácido p-toluenossulfônico (60 mg) em benzeno (5 mL) foi agitada a 70-75 °C por 2 dias. Filtração, lavagem com NaHCO₃ saturado e concentração deram o produto bruto **15** com um rendimento estimado de ~70% por TLC e RMN.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,2 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,80 (s, largo, 2H), 4,10 (s, largo, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 (m, 2H).

Exemplo 9: Síntese de (7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[*f*][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(morfolino)metanona (17**) (Esquema 10)**

10 **Esquema 10**



N-(2-(4-metoxifeniltio)etil)morfoline-4-carboxamida (16**)**

A uma solução de composto **1** (400 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) foram adicionados trifosgênio (1,0 eq.) e trietilamina (2,5 eq.) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e morfolina (3,0 eq.) foi adicionada. A reação foi agitada até parecer que estava completa por TLC (~4 horas), e foi lavada com HCl a 1 N e NaHCO₃ saturado (3x10 mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **16** (520 mg). O produto bruto parecia ser puro por TLC e RMN e foi usado para a etapa seguinte sem purificação posterior.

20 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) 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).

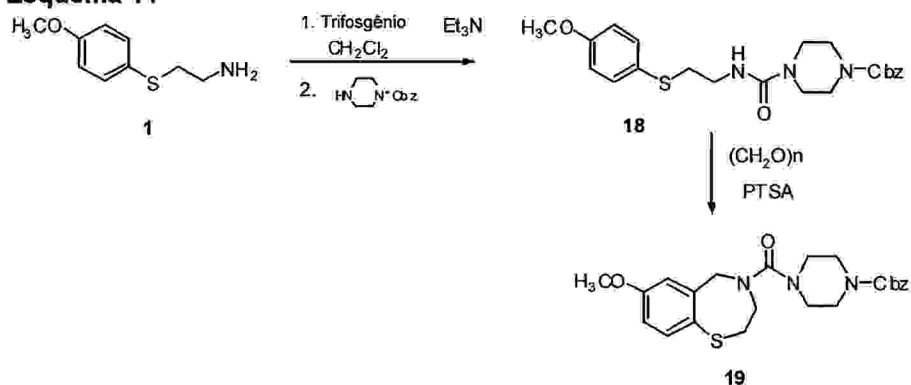
(7-Metóxi-2,3-di-hidrobenzo[*f*][1,4]tiazepin-4(5H)-il)(morfolino)metanona (17**)**

Uma mistura de composto **16** (100 mg), para-formaldeído (110 mg), ácido p-toluenossulfônico (60 mg) em benzeno (5 mL) foi agitada a 70-75 °C por 14 horas. A solução reacional foi filtrada, lavada com NaHCO₃ saturado e concentrada para dar o produto **17** bruto com um rendimento estimado de ~50% por TLC e RMN. Cromatografia sobre SiO₂ (CH₂Cl₂/EtOAc 10:1) deu uma amostra pura para confirmação da estrutura.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, largo, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

10 **Exemplo 10: Síntese de Benzil 4-(7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (19) (Esquema 11)**

Esquema 11



15 **4-(2-(4-metoxifeniltio)etilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato de benzila (18)**

A uma solução de composto **1** (183 mg) em CH₂Cl₂ (10 mL) foram adicionados trifosgênio (0,7 eq.) e trietilamina (1,0 eq.) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, e N-Cbz-piperidina (1,5 eq.) e Et₃N (0,5 mL) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por uma noite e lavada com HCl a 1 N e NaHCO₃ saturado (3x5mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto título **18**, que foi purificado por cromatografia (SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 10:1). Rendimento: 360 mg.

25 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,4 (d, 2H), 7,30 (s, 5H), 6,8 (d, 2H), 6,6 (s, largo, 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).

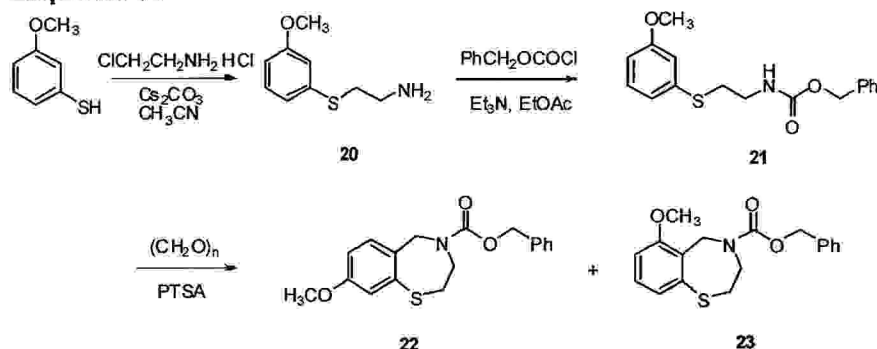
4-(7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4-carbonil) piperazina-1-carboxilato de benzila (19)

Uma mistura de composto **18** (30 mg), para-formaldeído (100 mg), ácido p-toluenossulfônico (30 mg) em benzeno (5 mL) foi agitada a 70-75 °C por 2 dias. A mistura reacional foi filtrada, lavada com NaHCO₃ saturado e concentrada para dar o produto **19** bruto, que foi purificado por cromatografia sobre SiO₂ (CH₂Cl₂/EtOAc 10:1). Rendimento: 21 mg, 69%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 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, largo, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,95 (t, 2H).

Exemplo 11: Síntese de 8-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (22) e 6-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (23) (Esquema 12)

Esquema 12



2-(3-metoxifeniltio)etanamina (20)

Uma mistura de 3-metoxibenzenotiol (5 g), cloridrato de 2-cloroetilamina (1,1eq.) e Cs₂CO₃ (2,2 eq.) em CH₃CN (60 mL) foi agitada a 60 °C por 20 horas. À mistura reacional, EtOAc (100 mL) foi adicionado, e a mistura foi lavada com H₂O (2x30 mL). A fase orgânica foi concentrada à pressão reduzida para dar o produto **20** (Rendimento: 6,2 g, 95%), que parecia puro por TLC e RMN e foi usado na etapa seguinte sem purificação posterior.

2-(3-metoxifeniltio)etilcarbamato de benzila (21)

A uma solução de composto **20** (1,0 g) em EtOAc (50 mL) resfri-

ada para $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$ foram adicionados benzil cloroformiato (1,1 eq.) e trietilamina (1,2 eq.). A mistura reacional foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente e lavada com HCl a 1 N, e NaHCO_3 saturado (2x10 mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto título bruto. Purificação por cromatografia deu **21** como um sólido branco. Rendimento: 1,61 g.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,4 (s, 5H), 7,2 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,15 (s, largo, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,95 (t, 2H).

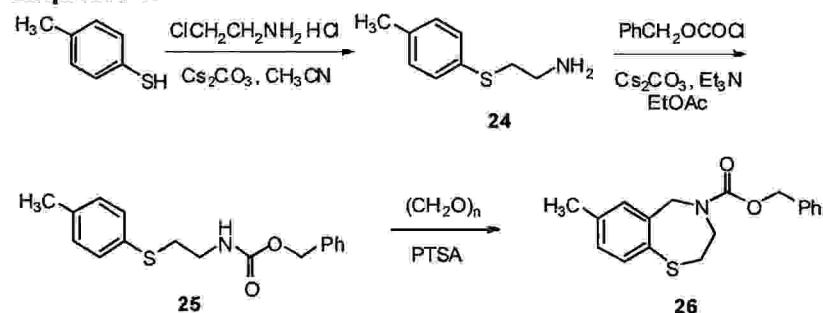
10 **8-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (22) e 6-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (23)**

Uma mistura de composto **21**, para-formaldeído (100 mg), ácido p-toluenossulfônico (50 mg) em benzeno (5 mL) foi agitada a $76\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 20 horas. Filtração, seguida por concentração e cromatografia sobre SiO_2 deu uma mistura dos produtos **22** e **23** em uma proporção de 50:1. Total rendimento: 83 mg.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 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, largo), 4,6 (s), 4,05 (s, largo, 2H), 3,82 (s, 0,6 x 3H), 3,80 (s, 0,3 x 3H), 2,8 (m, 2H).

Exemplo 12: Síntese de 7-metil-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (26) (Esquema 13)

Esquema 13



25 **2-(p-Toliltio)etanamina (24)**

Uma mistura de 4-metilbenzenotiol (1,24 g), 2-cloroetilamina HCl (2,3 g) e Cs₂CO₃ (5,3 g) em CH₃CN (30 mL) foi agitada a 50 °C por 2 dias. À mistura reacional foram adicionados EtOAc (50 mL) e H₂O (30 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com H₂O (2 x 30 mL) e concentrada à pressão reduzida para dar o produto **24**. Rendimento: 1,67 g, 95%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,3 (s, 3H).

2-(p-toliltio)etilcarbamato de benzila (25)

A uma solução de composto **24** (1,60 g) em EtOAc (100 mL) foi adicionado benzil cloroformiato (2,0 g, 1,2 eq.) e Cs₂CO₃ (3,2 g, 3 eq.). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas. Trietilamina (2 mL) foi adicionada e a reação foi agitada por 3 horas. Depois da adição de H₂O (30 mL), a fase orgânica foi separada e lavada com HCl 1N (2 x 30 mL), e NaHCO₃ saturado (2 x 30 mL). O solvente foi removido por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **25** como um sólido branco. Rendimento: 2,4 g, 79,7%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) δ 7,35 (m, 5H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 5,1 (s, largo, 2H), 3,4 (s, largo, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,3 (s, 3H).

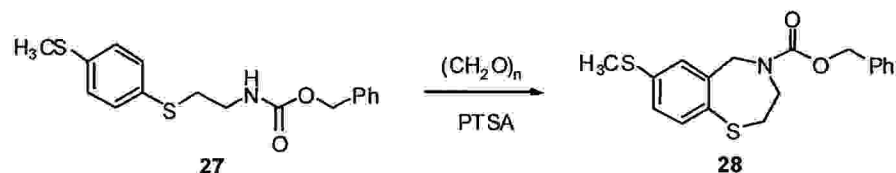
7-metil-2,3-di-hidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (26)

Uma mistura de composto **25** (120 mg), para-formaldeído (120 mg, excesso), ácido p-toluenossulfônico (40 mg) em tolueno (10 mL) foi agitada a 70 °C por 24 horas. A mistura reacional foi filtrada e lavada com NaHCO₃ saturado (2 x 5 mL). Remoção do solvente deu o produto **26** como um produto puro por TLC e RMN. Rendimento: 110 mg, 89%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) 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).

Exemplo 13: Síntese de 7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenczo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (28) (Esquema 14)

Esquema 14



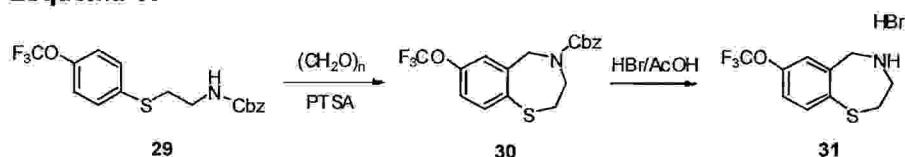
7-(metiltio)-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (28)

Uma mistura de composto **27** (3 g), para-formaldeído (3,5 g, excesso), ácido p-toluenossulfônico (1,5 g) em benzeno (120 mL) foi agitada a 80 °C por 14 horas. A mistura reacional foi filtrada e lavada com NaHCO₃ saturado (3 x 30 mL). Remoção do solvente deu o composto **28** como um sólido branco. Rendimento: 2,98 g, 90%.

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃) 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).

Exemplo 14: síntese de bromidrato de 7-(trifluormetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina (31) (Esquema 15)

Esquema 15



7-(trifluormetoxi)-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina-4(5H)-carboxilato de benzila (30)

Uma mistura de benzil 2-(4-(trifluormetoxi)feniltio)etilcarbamato (**29**) (300 mg), para-formaldeído (300 g), ácido p-toluenossulfônico (100 g) em benzeno (15 mL) foi agitada a 80 °C por 3 dias. A mistura reacional foi filtrada e lavada com NaHCO₃ saturado (2 x 5 mL). Remoção do solvente deu **30** como um sólido branco. O produto foi purificado por cromatografia sobre SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc=3/1). Rendimento: 235 mg, 76%.

¹H-RMN (CDCl₃) 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).

Bromidrato de 7-(trifluormetoxi)-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina (31) O material de partida **30** (200 mg) foi tratado com 3 mL de uma solução de HBr/AcOH por 1 hora. À mistura reacional foi adicionado éter dietílico (20

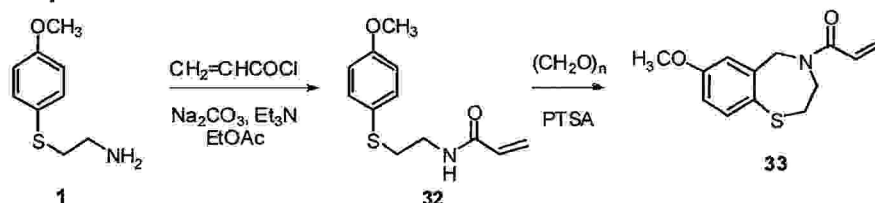
mL). O sólido branco foi filtrado para dar o composto título como o sal de HBr. Rendimento: 182 mg.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3OD) 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).

5 MS: 250 (M+1).

Exemplo 15: Síntese de 1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H-il)prop-2-en-1-ona (33) (Esquema 16)

Esquema 16



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

10 A uma solução de composto **1** (1,83 g) in EtOAc (50 mL) foi adicionado cloreto de acrilóila (1,35 g, 1,5 eq.) e Na_2CO_3 (2,12 g, 2,0 eq.). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por uma noite e trietilamina foi adicionada. Depois de agitar por 20 minutos, a mistura foi lavada com H_2O (20 mL), HCl 1N (2 x 20 mL) e NaHCO_3 saturado (2 x 20 mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **32** como um sólido branco (um ponto em TLC). Rendimento: 2,2 g, 92,8%.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,3 (d, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,95 (largo, 1H, NH), 5,6 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,0 (t, 20 2H).

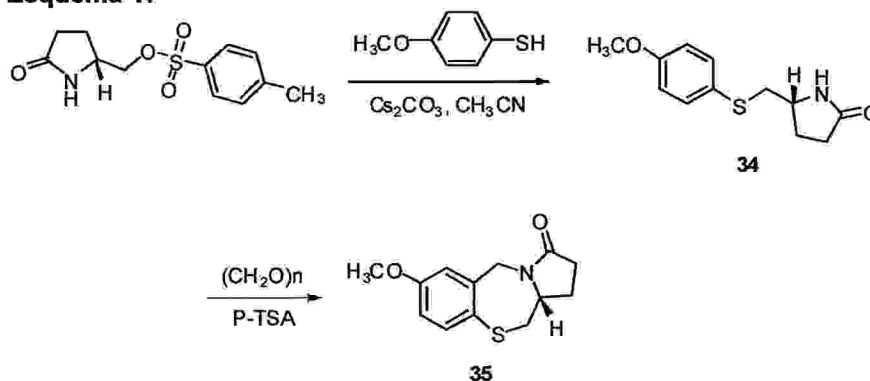
1-(7-metóxi-2,3-di-hidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H-il)prop-2-en-1-ona (33)

25 Uma mistura de composto **32** (280 mg), para-formaldeído (600 mg), ácido p-toluenossulfônico (140 mg) em benzeno (7,0 mL) foi agitada a 80 °C por 16 horas. A mistura reacional foi filtrada e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 3 mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto **33** como um óleo. Rendimento: 253 mg, 86%.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) 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, largo, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8 (m, 2H).

Exemplo 16: Síntese de 7-metóxi-1,2,11,11a-tetra-hidrobenzo[f]pirrol [2,1-c][1,4]tiazepin-3(5H)-ona (35) (Esquema 17)

Esquema 17



(R)-5-((4-metoxifeniltio)metil)pirrolidin-2-ona (34)

A uma solução de (R)-5-(4-metoxifeniltio)metilpirrolidin-2-ona (Helvetica Chimica Acta 1990, 73, 122-32; Tetrahedron: Asymmetry 2007, 18, 664-670) (1,05 g, 3,9 mmols) em CH_3CN (30 mL) foram adicionados 4-metoxibenzotiol (0,55 g, 3,9 mmols) e Cs_2CO_3 (5 g, excess). A mistura reacional foi agitada por 3 dias. À solução foram adicionados EtOAc (50 mL) e H_2O (30 mL). A fase orgânica foi separada. Os solventes foram removidos por evaporação para dar o composto título como um óleo (0,91g, 98%). TLC e RMN indicaram que o produto era puro bastante para a etapa seguinte.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 6,19 (s, br, 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).

20 7-metóxi-1,2,11,11a-tetra-hidrobenzo[f]pirrol[2,1-c][1,4]tiazepin-3(5H)-ona (35)

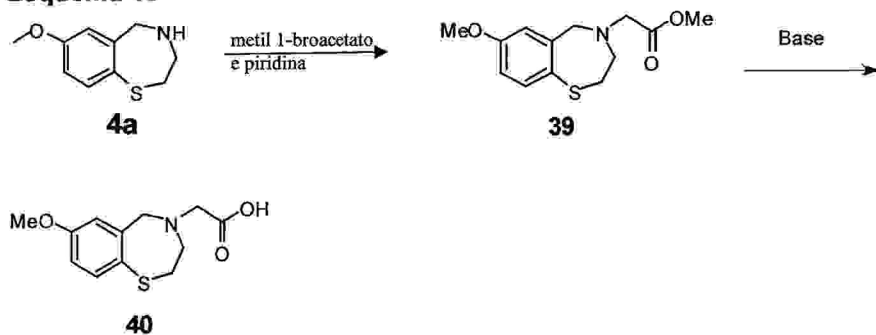
Uma mistura de 5-((4-metoxifeniltio)metil)pirrolidin-2-ona (34) (160 mg), para-formaldeído (2,0 g), ácido p-toluenossulfônico (200 mg) em benzeno (60 mL) foi agitada a 80°C por 18 horas. A mistura reacional foi

filtrada e lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 10 mL). Os solventes foram removidos por evaporação à pressão reduzida para dar o produto bruto **34** como um óleo. O produto foi purificado por cromatografia sobre SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}=5/1$). Rendimento: 140 mg, 87,5%.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) 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).

Exemplo 17: síntese do composto 40 ácido 2-(7-metóxi-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]tiazepin-4(5H)-il)acético (ARM111) (Esquema 18).

10 **Esquema 18**



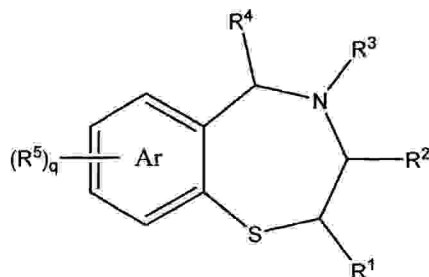
O composto **1** é convertido no composto **4** ou em sua base livre **4a** da maneira descrita no Exemplo 1. Para preparar o composto **40**, uma mistura de composto **4** ou sua base livre **4a**, metil 1-bromoacetato e piridina são reagidos em DMF por um período de tempo adequado. A esta mistura, etil acetato é adicionado, e se necessário, a mistura reacional é lavada com uma solução básica (por exemplo NaHCO_3), ou água). O composto **39** produzido (ARM110), como um óleo, pode ser purificado, por exemplo por cromatografia em coluna de SiO_2 . Em seguida, uma base (tal como NaOH a 1 N) é adicionada ao composto **39** em um solvente (tal como MeOH), e a mistura é deixada reagir por um período de tempo adequado. Os solventes são então removidos, por exemplo à pressão reduzida, e o resíduo pode ser então dissolvido em uma solução aquosa, tal como água. A fase aquosa pode ser lavada com etil acetato e acidificada, por exemplo com HCl a 1 N, até atingir um pH em torno de 4. Os solventes são então removidos, por exemplo à pressão reduzida, para produzir o composto **40** bruto. O NaCl pode

ser removido usando um álcool, tal como etanol, para dar puro o composto **40** como um sólido.

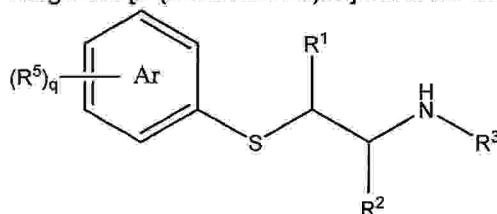
A invenção não tem seu escopo limitado pelas modalidades específicas descritas neste relatório. De fato, várias modificações dentro do espírito e escopo da invenção além daquelas já descritas tornar-se-ão evidentes para os versados na técnica a partir da descrição precedente. Tais modificações se enquadram no escopo da invenção ora descrita.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4] benzotiazepina de fórmula:



que compreende reagir um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



5 com um aldeído de fórmula $R^4\text{CHO}$ ou um multímero do mesmo, e com um ácido, em que:

Ar é um sistema de anel arila ou heteroarila monocíclico, bicíclico ou tricíclico;

10 R^1 , R^2 e R^4 são, cada um, independentemente H, (C_1-C_{20}) hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila,
15 nitro, ciano e haloalquila;

R^3 é (C_1-C_{10}) acila; $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila,
20 cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que con-

siste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; ou, tomados juntos, R^2 e R^3 formam um heterociclo contendo nitrogênio oxo-substituído;

R^5 é escolhido independentemente em cada uma de suas ocorrências como H, (C_1-C_{20}) hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila, (C_1-C_6) alquil-heteroarila, halogênio, acila, SO_3 , $-OR^6$, $-SR^6$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-N(R^6)C(=O)OR^7$, $N(R^6)C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^{6a}R^{6b}$, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-OC(=O)R^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-O-(C_1-C_6)$ haloalquila, $-N_3$ ou $-P(O)R^8R^9$, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila;

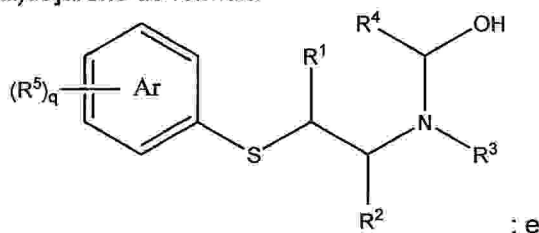
R^{10} e R^{11} são, cada um, independentemente H, $-OR^{14}$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $NHNHR^{15}$, $NHOH$, $CONH_2NHR^{15}$, CO_2R^{15} , $CONR^{15}$, halogênio, alcóxi, arilóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi, adamantilóxi, (C_1-C_{20}) hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila;

R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^9 , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} são cada um independentemente em cada uma de suas ocorrências H, $-OR^{15}$, $-NR^{15}R^{16}$, $NHNHR^{16}$, $NHOH$, (C_1-C_{20}) hidrocarboneto, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila, ou R^{6a} e R^{6b} , junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, representam um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel;

R^{13} é NH_2 , OH , $-SO_2R^{16}$, $-NHSO_2R^{16}$, $C(=O)R^{17}$, $NH(C=O)R^{17}$, -

$O(C=O)R^{17}$, ou $-P(O)R^8R^9$; m é um inteiro de 1-10; e q é zero ou um inteiro de 1-4, contanto que quando R^5 for $-C(=O)R^6$, R^5 não esteja em uma posição orto em relação à cadeia lateral de enxofre.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o [2-(acilaminoetil)tio]areno é primeiro reagido com o aldeído ou um multímero do mesmo e uma base para formar um [N-hidroxi-metil-2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



- o [N-hidroxi-metil-2-(acilaminoetil)tio]areno é então tratado com o ácido para formar a 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]benzotiazepina.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a base é um hidreto, hidróxido ou carbonato de metal alcalino, piridina, ou uma trialkilamina.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que a base é NaH, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Et_3N ou $(iPr)_2NEt$.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o ácido é um ácido sulfônico ou um ácido de Lewis.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que o ácido é um ácido sulfônico ou um ácido de Lewis, com o ácido sulfônico sendo selecionado do grupo que consiste em ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido metanossulfônico, p-toluenossulfonato de piridínio, e ácido trifluormetanossulfônico, e o ácido de Lewis sendo selecionado do grupo que consiste em eterato de trifluoreto de boro, tetracloreto de titânio, cloreto de alumínio e cloreto de zinco.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o aldeído ou multímero do mesmo é formaldeído, para-formaldeído ou 1,3,5-trioxano.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^3 é acetila, benzoíla, toluoíla, benziloxicarbonila, t-butoxicar-

bonila, acrilóila, oxalíla ou $-C(=O)N(R^{19})_2$, onde cada R^{19} é hidrogênio, alquila, aríla, heterociclíla, heteroaríla, alquilaríla, alquil-heterociclíla, ou alquil-heteroaríla, ou tomados juntos, $N(R^{19})_2$ representa um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel.

5 9. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que
 - R^5 é (C_1-C_4) hidrocarboneto, halogênio, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ haloalquíla ou $-O-(C_1-C_4)$ haloalquíla; e R^6 é H ou (C_1-C_6) hidrocarboneto; ou

Ar é feníla; ou

10 tomados juntos, R^2 e R^3 formam uma pirrolidona, oxazolidinona ou piperidinona; ou

R^1 , R^2 e R^4 são hidrogênio.

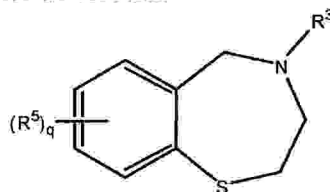
10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que

15 q é 0 ou 1; R^1 , R^2 e R^4 são hidrogênio;

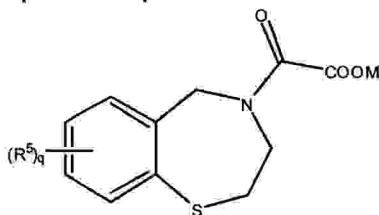
R^3 é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$, ou um grupo protetor de nitrogênio, em que R^{18} é H, (C_1-C_6) alquíla, (C_1-C_6) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenílmétóxi ou adamantilóxi;

20 R^5 é H, (C_1-C_4) hidrocarboneto, halogênio, $-OR^6$, $-SR^6$, $-NO_2$, $-CN$, $-(C_1-C_4)$ haloalquíla ou $-O-(C_1-C_4)$ haloalquíla,

R^6 é H ou (C_1-C_6) hidrocarboneto; e o processo compreende ainda converter um composto de fórmula



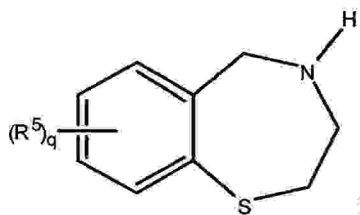
em um composto do tipo oxalato de fórmula



em que M é H, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a etapa de conversão compreende

5 clivar o grupo R^3 para dar uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina de fórmula:



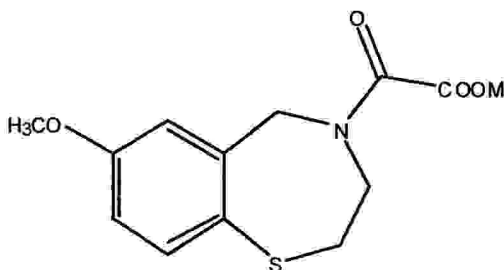
acilar 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato; e hidrolisar o éster.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a etapa de hidrólise compreende tratar o éster com uma base de um hidreto, hidróxido ou carbonato de metal alcalino, piridina, ou uma trialkilamina e, opcionalmente quando M é H, acidificar.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, a base é NaH, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Et_3N ou $(iPr)_2NEt$.

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, que compreende ainda converter o composto do tipo oxalato em que M é H em um sal do mesmo, em que M é um cátion tal como Na^+ , Mg^{++} , Ca^{++} ou amônio.

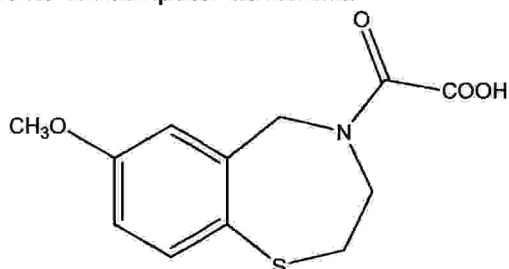
15. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que q é 1 e R^5 é OCH_3 na posição 7 do anel benzotiazepina, e o composto tem a fórmula



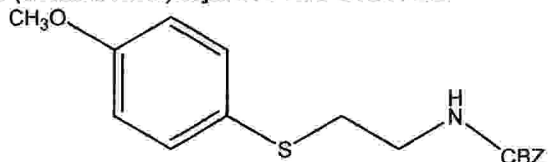
20 em que M é hidrogênio, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, para preparar

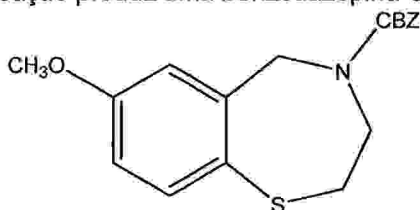
especificamente um composto de fórmula



em que o [2-(acilaminoetil)tio]areno tem a fórmula



aldeído é para-formaldeído e o ácido é ácido toluenossulfônico ou ácido clorídrico e a reação produz uma benzotiazepina CBZ-protégida de fórmula



5 e o método compreende ainda:

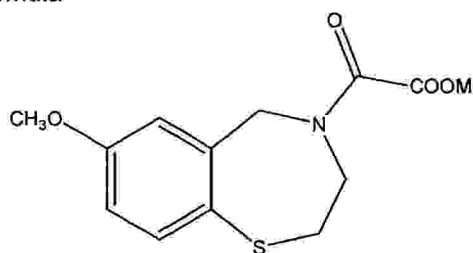
clivar o grupo carbobenxilóxi com um ácido para dar 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina;

acilar a 7-metóxi-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina com metil cloro-oxalato;

10 hidrolisar o éster metílico com uma base aquosa;

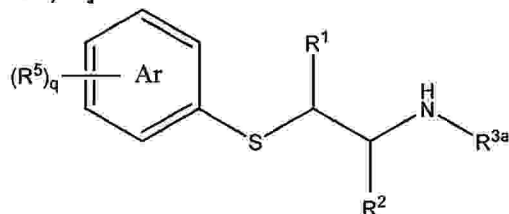
acidificar para formar o composto do tipo ácido; e

opcionalmente converter o composto do tipo ácido em um composto de fórmula

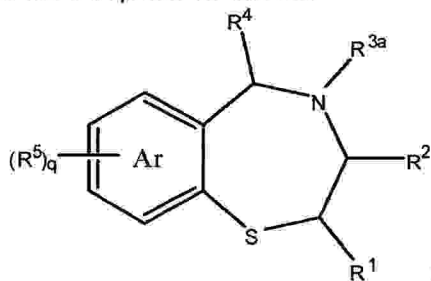


em que M é amônio, um metal alcalino ou um metal alcalinoterroso.

17. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R^3 é R^{3a} , e a 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]benzotiazepina é preparada por tratamento de um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula

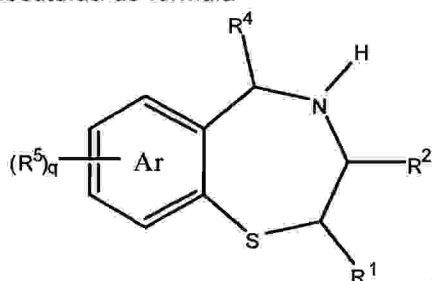


5 com um aldeído de fórmula R^4CHO ou um multímero do mesmo, e um ácido para produzir um composto de fórmula

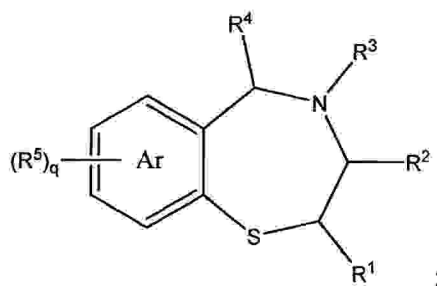


em que R^{3a} é (C_1-C_{10}) acila de fórmula $-C(=O)-R^{18}$ ou um grupo protetor de nitrogênio, em que R^{18} é H, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi.

10 18. Processo de acordo com a reivindicação 17, que compreende ainda clivar R^{3a} para produzir uma 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída de fórmula



15 19. Processo de acordo com a reivindicação 18, que compreende ainda acilar a 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída com R^3X para produzir um composto de fórmula

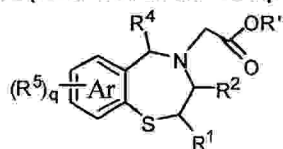


em que

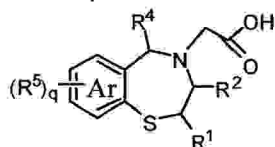
- R^3 é (C_1-C_{10}) acila; $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; ou, tomados juntos, R^2 e R^3 formam um heterociclo contendo nitrogênio oxo-substituído;
- 5 e

X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo éster ativado.

20. Processo de acordo com a reivindicação 18, que compreende ainda reagir a 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina 4-não-substituída com um composto de fórmula $X-CH_2-COOR'$ em que X é um halogênio e R' é uma alquila para formar um composto do tipo éster de fórmula:
- 15



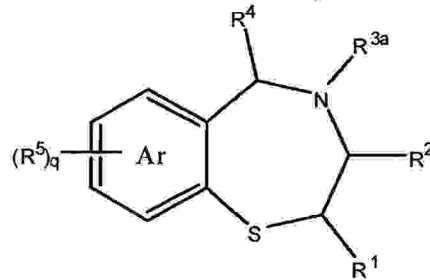
e hidrolisar o éster para formar um composto de fórmula:



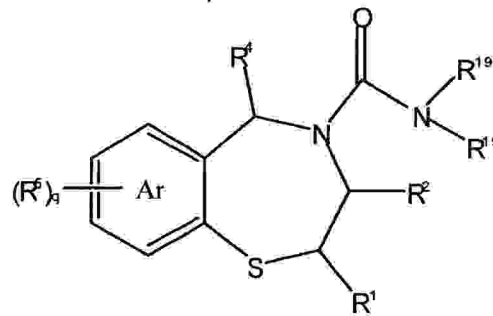
21. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que R^{3a} é t-butoxicarbonila, benziloxicarbonila, benziloxicarbonila substituída ou fluorenilmetoxicarbonila; ou em que R^3X é um cloreto de ácido, um anidrido de

ácido, um éster ativado, um cloroformiato ou um cloreto carbâmico.

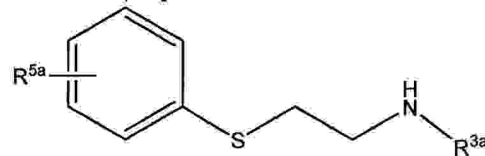
22. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que o método compreende ainda tratar um composto de fórmula



em que R^{3a} é $-C(=O)-R^{18}$ em que R^{18} é (C_1-C_4) alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi, com uma amina de fórmula $HN(R^{19})_2$, em que cada R^{19} é hidrogênio, alquila, arila, heterociclila, heteroarila, alquilarila, alquil-heterociclila, ou alquil-heteroarila, ou tomados juntos, $N(R^{19})_2$ representa um heterociclo de 5, 6 ou 7 membros contendo nitrogênio no anel, para formar um composto de fórmula:

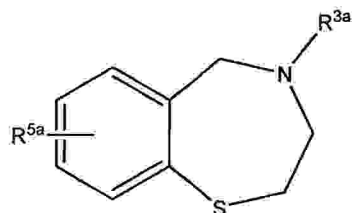


23. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que o composto [2-(acilaminoetil)tio]areno tem a fórmula



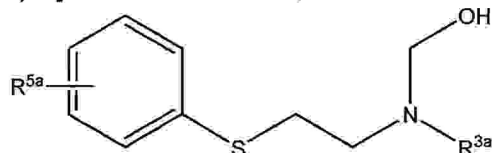
e é reagido com

(i) o formaldeído e um ácido para formar uma benzotiazepina protegida de fórmula:



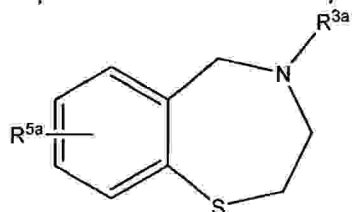
ou

(ii) o formaldeído e uma base para formar um [N-hidroxi metil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno de fórmula;



e

5 o [N-hidroxi metil-2-(acilaminoetil)tio]benzeno é ainda reagido com um ácido para dar uma benzotiazepina protegida de fórmula



em que:

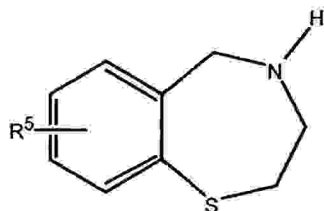
R^{3a} é (C₁-C₁₀)acila de fórmula -C(=O)-R¹⁸ ou um grupo protetor de nitrogênio;

10 R^{5a} é H, (C₁-C₄)hidrocarboneto, halogênio, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -CN, -(C₁-C₄)haloalquila ou -O-(C₁-C₄)haloalquila;

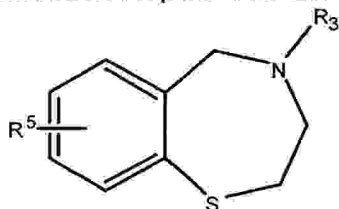
R^6 é H ou (C₁-C₆)hidrocarboneto; e

R^{18} é H, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₄)alcóxi, alilóxi, benzilóxi, benzilóxi substituído, fluorenilmetóxi ou adamantilóxi.

15 24. Processo de acordo com a reivindicação 23, compreendendo ainda a etapa de clivar o grupo R^{3a} para obter um composto de fórmula



25. Processo de acordo com a reivindicação 18, compreendendo ainda a etapa de acilar a 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]benzotiazepina 4-não-substituída com R^3X para obter um composto de fórmula

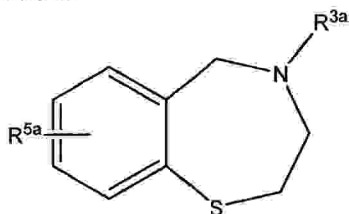


em que

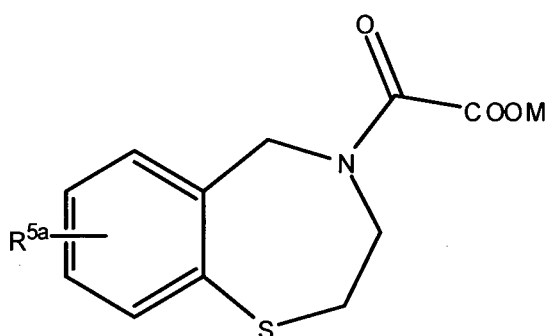
- 5 R^3 é (C_1-C_{10}) acila; $P(O)R^8R^9$, $C(=O)-R^{10}$, $C(=S)-R^{11}$, $S(=O)_2R^{12}$, $(CH_2)_mR^{13}$, um grupo protetor de nitrogênio, OH, (C_1-C_6) alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila, (C_1-C_6) alquil-arila, (C_1-C_6) alquil-cicloalquila, (C_1-C_6) alquil-heterociclila ou (C_1-C_6) alquil-heteroarila, cada uma das arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila sendo opcionalmente substituída com
- 10 um a três substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila, alcoxila, nitro, ciano e haloalquila; e

X é halogênio, (C_1-C_{10}) acilóxi, ou um resíduo éster ativado.

26. Processo de acordo com a reivindicação 23, que compreende ainda converter



15 em



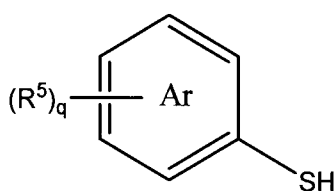
em que M é H, amônio, um metal alcalino ou um metal alcalino-terroso.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, em que:

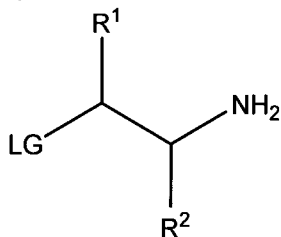
a conversão é efetuada por clivagem do grupo R^{3a} para dar uma
 5 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[f][1,4]tiazepina, acilação da 2,3,4,5-tetra-hidrobenzo
 [f][1,4]tiazepina com um éster de oxalato, e hidrólise do éster; e/ou

a etapa de hidrólise compreende tratar o éster com uma base e,
 opcionalmente, quando M é H, acidificar, em que a base é um hidreto, hi-
 dróxido ou carbonato de metal alcalino, piridina, ou uma trialkilamina, e
 10 opcionalmente converter o produto resultante em que M é H em um sal do
 mesmo, em que M é um cátion.

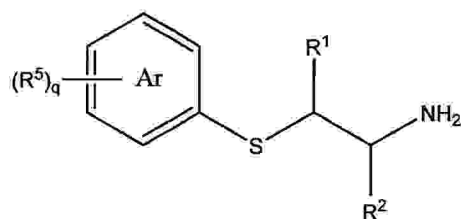
28. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende
 ainda preparar o [2-(acilaminoetil)tio]areno por reação de um composto de
 fórmula



15 com um composto de fórmula



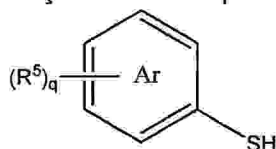
para dar um composto de fórmula



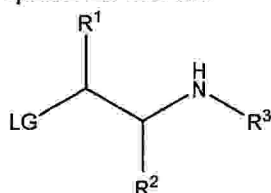
- opcionalmente na presença de uma base seguida de reação com um composto de fórmula R^3X , em que LG é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por um tiol e X é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por uma amina.

5 29. Processo de acordo com a reivindicação 28, em que LG é um halogênio ou um sulfonato, a base é um hidreto, hidróxido ou carbonato de metal alcalino, piridina ou uma trialkilamina e R^3X é um cloreto de ácido, um anidrido de ácido, um éster ativado, um cloroformiato ou um cloreto carbâmico; em que o sulfonato é selecionado do grupo que consiste em metanossulfonato, toluenossulfonato, benzenossulfonato, trifluormetanossulfonato, nitrofenilsulfonato e bromofenilsulfonato, e em que o halogênio é selecionado do grupo que consiste em cloro, iodo e bromo.

15 30. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o [2-(acilaminoetil)tio]areno é preparado por:
reação de um composto de fórmula



com um composto de fórmula



opcionalmente na presença de uma base, em que LG é um grupo de saída para deslocamento nucleofílico por um tiol.

20 31. Processo de acordo com a reivindicação 30, em que LG é um halogênio ou um sulfonato e a base é um hidreto, hidróxido ou carbonato

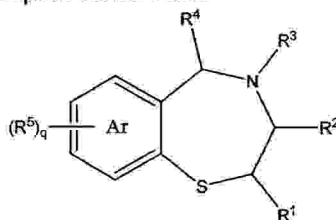
de metal alcalino, piridina ou uma trialkilamina, em que o sulfonato é selecionado do grupo que consiste em metanossulfonato, toluenossulfonato, benzenossulfonato, trifluormetanossulfonato, nitrofenilsulfonato e bromofenilsulfonato, e em que o halogênio é selecionado do grupo que consiste em cloro, iodo e bromo.

·
·
·

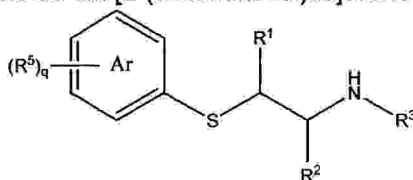
RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA PREPARAR BENZOTIAZEPI-
NAS A PARTIR DE GAMA-AMINOALQUILBENZENOS".

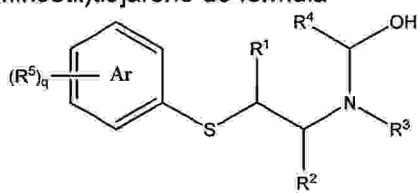
A invenção fornece um processo para preparar uma 2,3,4,5-
tetra-hidro[1,4]benzotiazepina de fórmula:



por reação de um [2-(acilaminoetil)tio]areno de fórmula



com um aldeído ou um multímero do mesmo, e com um ácido. A invenção
também fornece um processo primeiro se reage o [2-(acilaminoetil)tio]areno
com o aldeído ou multímero do mesmo e uma base para formar um [N-
hidroximetil-2-[acilaminoetil]tio]areno de fórmula



e em seguida trata-se o [N-hidroximetil-2-(acilaminoetil)tio]areno com o ácido
para formar a 2,3,4,5-tetra-hidro[1,4]benzotiazepina.