



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A 1
21	435.223	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	1-3-75	

P.- 59.806

Case 1/508

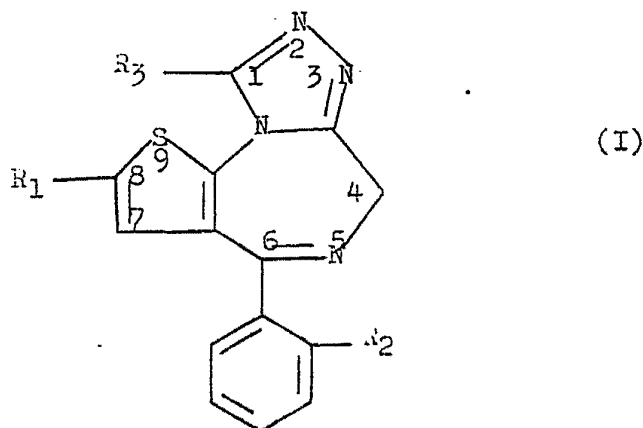
517, 527, 537

PATENTE DE INVENCION

A1 435223 770501 C07D 49/514

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 10 030.9	2-3-74	Rep. Fed. Al.
P 24 35 041.2	20-7-74	Rep. Fed. Al.
P 24 45 430.6	24-9-74	Rep. Fed. Al.
P 24 60 776.9	21-12-74	Rep. Fed. Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 6-ARIL-4H-s-TRIAZOLO- 3,4e -TIENO- 2,3e -1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
G. H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Adolf Bauer, Dr. Peter Danneberg y Dr. Franz Josef Kuhn		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas 6-aryl-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepinas sustituidas de la fórmula general



así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

15 En esta fórmula:

R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono;

R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo; y

20 R_3 significa un grupo alcoxi o alcoholmercapto con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo o cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno,

25 pudiendo estar sustituido el anillo nitrogenado even-

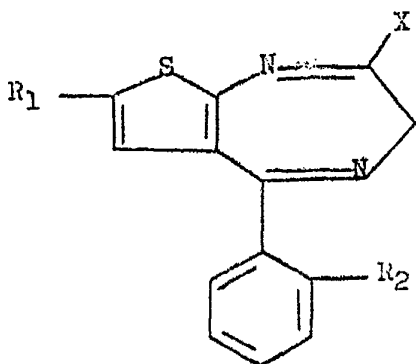
tualmente en el átomo de nitrógeno con un grupo alcoholo inferior, y en el caso de que R_1 signifique un átomo de bromo, también significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo o hidroxialcoholo con 1 a 4 átomos de carbono.

5

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido pueden obtenerse,

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10

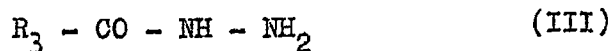


(II)

15

en donde R_1 y R_2 poseen los significados indicados y X significa un grupo $SH-$, NH_2 ; un grupo alcoxi o alcohol-mercapto inferior, o un átomo de halógeno, con un com-
puesto de la fórmula

20

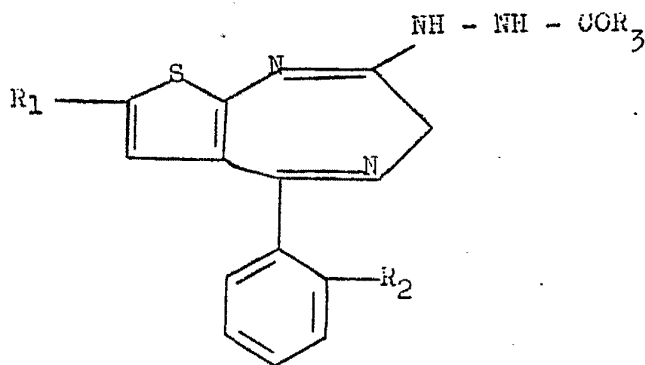


25

en donde R_3 posee los significados indicados; y even-

tualmente transformando un compuesto de la fórmula I
obtenido de esta manera en una sal por adición de ácido
fisiológicamente inocua.

5 La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas entre 100 y 250°C tanto sin disolvente como
también en disolventes tales como metanol, etanol,
dioxano, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno,
xileno o mezclas de estos disolventes, sin un cataliza-
dor ácido o en presencia de un catalizador ácido (por
10 ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fos-
fórico, ácido polifosfórico, ácido acético, ácido pro-
piónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfó-
nico); en general ésta se realiza hasta llegar al pro-
ducto final, sin aislamiento de los productos interme-
15 dios resultantes de la fórmula



(VII)

25

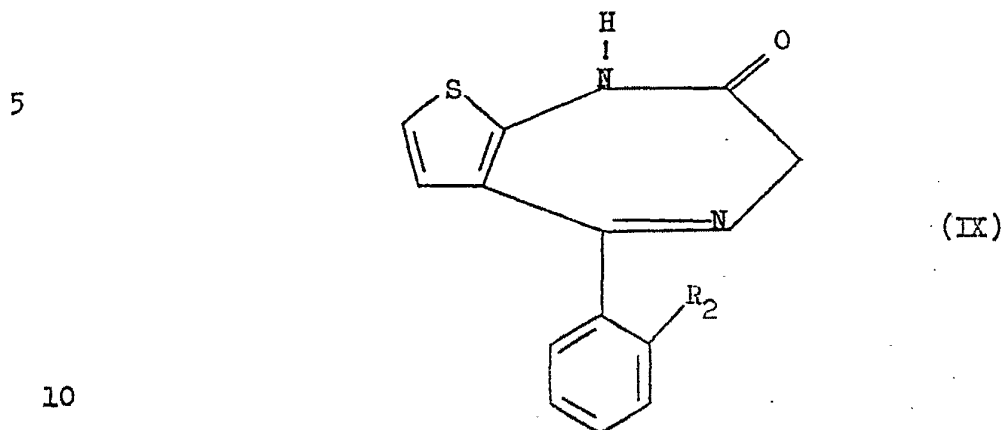
5 en donde R_1 , R_2 y R_3 poseen los significados indicados al comienzo pero es posible efectuar sin ninguna dificultad un aislamiento de los productos intermedios observando condiciones más suaves de la reacción (por ejemplo a la temperatura ambiente).

10 Los productos finales de la fórmula general I pueden ser transformados, excepto las sustancias que en posición 1 de la molécula llevan un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de azufre, en caso de que se desee, de modo usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamente inocuas. Ácidos apropiados para la formación de sales son, por ejemplo, hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ciclohexilsulfánico, 15 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fórmico, ácido salicílico o bien ácido metanosulfónico o toluenosulfónico, y similares.

20 El compuesto de partida de la fórmula general III es conocido en la bibliografía. Mientras que la preparación de las sustancias de la fórmula general VII puede deducirse de las explicaciones que antes se han dado, la preparación de las sustancias de la fórmula general II se describirá seguidamente:

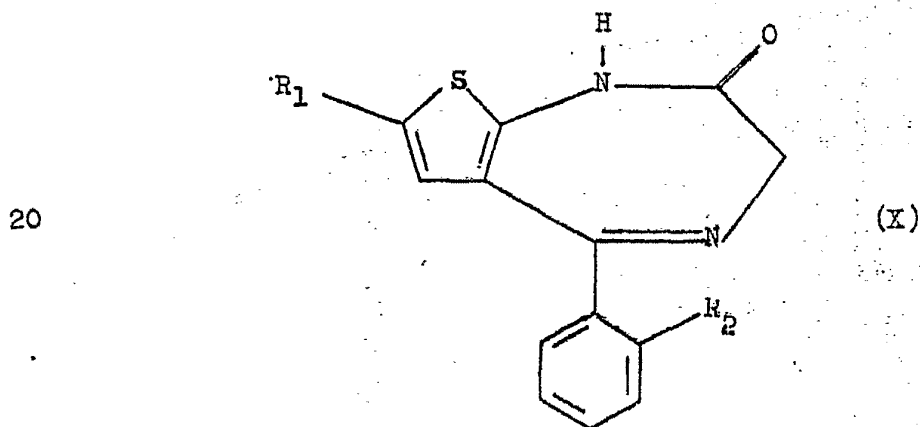
25 Los compuestos de la fórmula general II con $R_1 = Hal$ se preparan convenientemente partiendo de

compuestos conocidos de la bibliografía (véase DT-OS
2.217.157) de la fórmula general



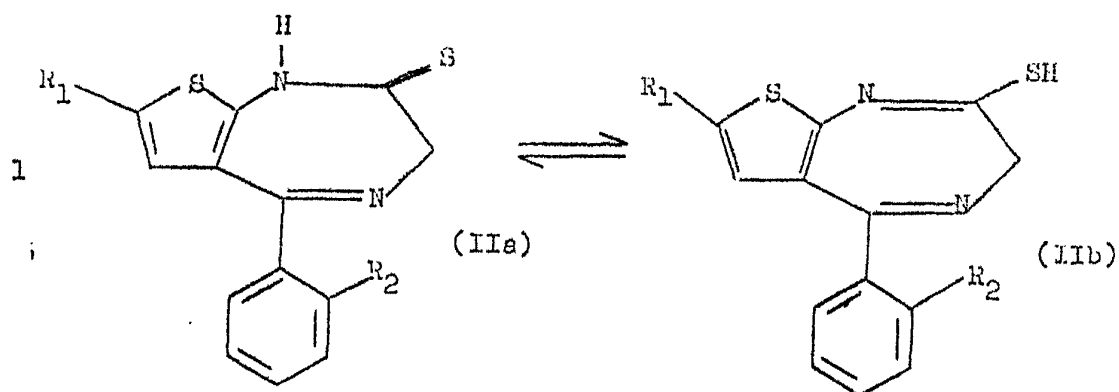
en donde R_2 tiene los significados precedentemente men-
cionados, halogenándolos de manera usual y haciendo
reaccionar los compuestos obtenidos de la fórmula ge-
neral

15



en donde R_1 y R_2 tienen los significados precedentemen-

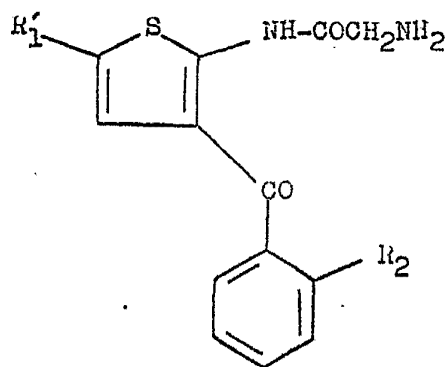
te mencionados (y que en parte ya son también conocidos
 - véase DT-OS 2.221.623) en un disolvente tal como pi-
 ridina, dimetilformamida o tetrahidrofurano o mezclas
 de éstos. Las temperaturas utilizadas en tales casos
 5 pueden encontrarse entre la temperatura ambiente y la
 temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. De es-
 te modo se obtienen los compuestos de la fórmula gene-
 ral II, en los cuales X significa un grupo SH. Se encuen-
 tran en equilibrio tautómero con los correspondientes
 10 compuestos tionados según el siguiente esquema de fór-
 mulas:



20 en donde R_1 y R_2 tienen los significados antes mencio-
 nados. Estos compuestos, después de que se les ha hecho
 reaccionar para formar las correspondientes sales con
 ayuda de un agente de metalización tal como metilato
 25 de sodio o amida de sodio, en un disolvente, son hechos

reaccionar sin previa separación, de modo usual, con
agentes de alcohilación tales como, por ejemplo, yodu-
ro de metilo o de alcohilo para formar los compuestos
de la fórmula general II, en los cuales X significa
un grupo tioalcohilo inferior.

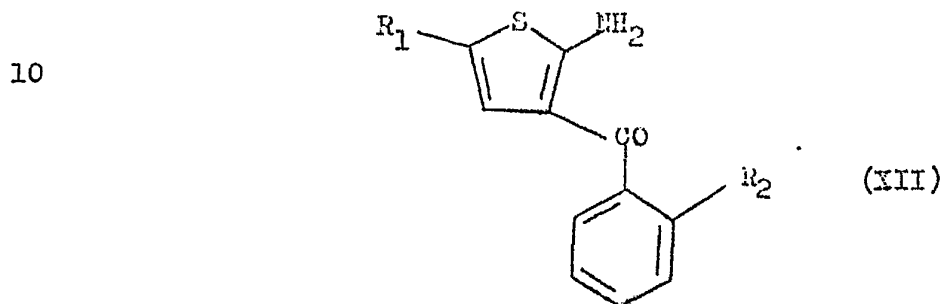
Compuestos de las fórmulas generales IX y X
pueden obtenerse también de acuerdo con los métodos
de la DT-OS 2.107.356 así como de la DT-OS 2.144.105,
sometiendo a una condensación intramolecular a compues-
tos de la fórmula general



en donde R₂ tiene los significados precedentemente men-
cionados y R₁ significa hidrógeno o bromo. Una varian-
te especialmente ventajosa de esta reacción consiste
en que la ciclización se lleva a cabo por puesta en ebu-
llición en tolueno en el aparato separador de agua con

empleo de gel de sílice en calidad de agente de deshidratación. De esta manera resultan rendimientos esencialmente mayores y productos más puros.

5 Compuestos de la fórmula general II, en donde X significa un grupo alcoxi inferior pueden obtenerse haciendo reaccionar aminocetonas conocidas de la fórmula general



15

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, con un ortoéster de ácido halogenoacético de la fórmula general

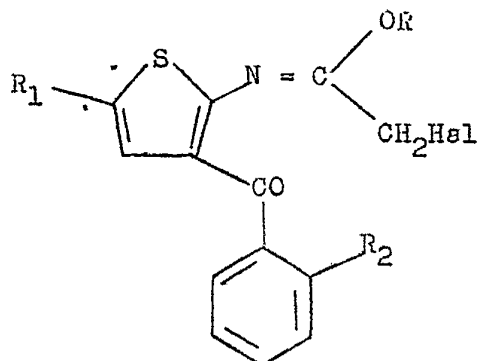
20



en donde R' tiene los significados arriba mencionados y Hal significa cloro, bromo o yodo, para formar un compuesto de la fórmula general

25

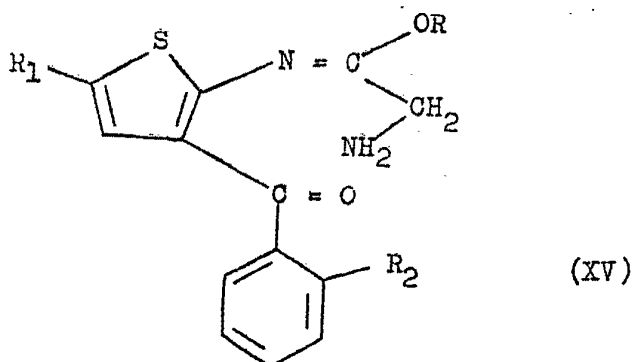
5



10

en donde R, R₁, R₂ y Hal tienen los significados arriba
 mencionados. Si Hal significa cloro, se cambia conve-
 nientemente en primer término, por medio de una reac-
 ción según Finkelstein (es decir por reacción con NaI
 en acetona) el átomo de cloro, fijado alifáticamente en
 el compuesto de la fórmula general XIV, por yodo. El
 compuesto halogenado obtenido es hecho reaccionar lue-
 go con amoníaco en dioxano o tetrahidrofurano. De este
 modo resulta como intermedio un compuesto amínico de la
 fórmula general

15

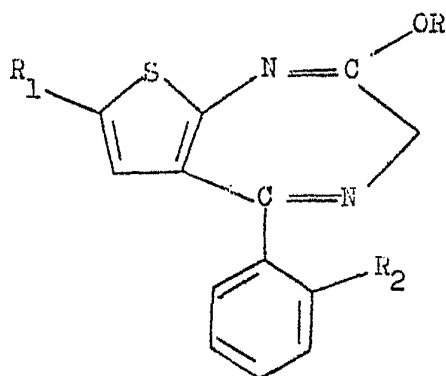


20

25

en donde R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba mencionados, a los cuales se convierte no obstante de modo directo en un compuesto de la fórmula general

5



(IIc)

10

en la que R, R₁ y R₂ tienen los significados arriba mencionados.

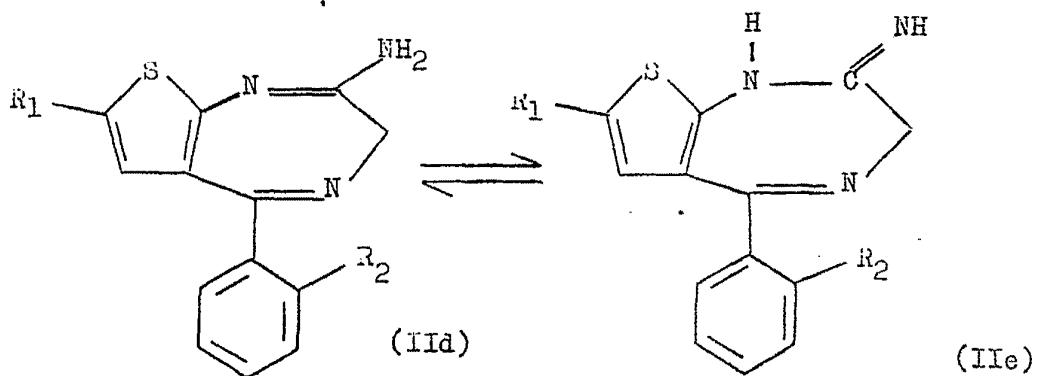
15

La preparación de compuestos de la fórmula general II, en los cuales X significa el grupo amino, puede efectuarse haciendo reaccionar con amoníaco las sustancias de la fórmula general X obtenidas por halogenación de compuestos de la fórmula general IX. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, cloruro de titanio.

20

También estos compuestos experimentan una tautomería de acuerdo con el siguiente esquema de fórmulas:

25



10 en donde R_1 y R_2 tienen los significados precedentemente mencionados.

Los compuestos de la fórmula general I o sus sales por adición de ácido tienen valiosas propiedades terapéuticas. Se han manifestado como activos de modo
 15 ansiolítico, distensor y relajador de los músculos en el caso de la utilización de métodos de ensayo farmacológicos diversos y además de ello han mostrado un intenso efecto anticonvulsivo. También poseen la propiedad de aumentar considerablemente la ingestión de alimentos
 20 en animales mamíferos. Es notable también su toxicidad extraordinariamente pequeña. Son superiores a tieno-1,4-diazepinas conocidas sin anillo de triazol adicional, tal como se conocen por ejemplo de la DT-OS 2.155.403 y de la DT-OS 2.221.623, especialmente por su efecto
 25 anticonvulsivo fuertemente pronunciado, susceptible de comprobarse en el denominado ensayo de pentetrazol, mien-

tras que se asemejan en el cuadro de efectos a las 8-alco-
hil-6-ariltieno- $\langle 2,3e \rangle$ -4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -1,4-diaze-
pinas conocidas de la DT-OS 2.229.845, pero son superior-
res a éstas en más de una potencia de 10 en lo que se re-
fiere a la intensidad de efecto. Se han manifestado como
especialmente valiosos en tal caso los compuestos, o las
sales por adición de ácido de éstos, en que R₁ significa
un átomo de bromo, R₂ significa un átomo de cloro o de bro-
mo, y R₃ significa un grupo metilo, cicloalcohilo, tetra-
hidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo o un grupo piperidi-
lo eventualmente sustituido, especialmente la 8-bromo-
6-o-clorofenil-1-ciclohexil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno-
- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-diazepina (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₆H₁₁), la
8--bromo-5-o-bromofenil-1-ciclohexil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -
-tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-diazepina (R₁ = Br, R₂ = Br, R₃ =
= C₆H₁₁), la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-ciclobutil-4H-s-
triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-diazepina (R₁ = Br,
R₂ = Cl, R₃ = C₄H₇), la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-ciclo-
pentil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-diazepina
(R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₅H₉), la 8-bromo-6-o-clorofenil-
-1-ciclopropil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-
diazepina (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = C₃H₅), la 8-bromo-6-o-
clorofenil-1-metil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -
-1,4-diazepina (R₁ = Br, R₂ = Cl, R₃ = CH₃), la 8-bromo-
-6-o-clorofenil-1-hidroxietil-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno-

-[2,3e]-1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$),
 la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-tetrahidropirani-(4)-4H-s-
 triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$,
 $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$), la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-te-
 5 trihidropirani-(3)-4H-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-
 1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$), la 8-bro-
 mo-6-o-clorofenil-1-tetrahidrofuranil-(2)-4H-s-triazolo-
 [3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$,
 $R_3 = \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$), la 8-bromo-6-o-bromofenil-1-tetrahidrofura-
 10 nil-(2)-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepi-
 pina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$), la 8-bromo-6-o-cloro-
 fenil-1-[N-metilpiperidil-(3)]-4H-s-triazolo-[3,4c]-
 tieno-[2,3e]-1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{CH}_3\text{-N-}$
 $\text{-C}_5\text{H}_{10}$), la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-tetrahidrotiopirani-
 15 -(2)-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina-
 ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{C}_5\text{H}_{10}\text{S}$), y la 8-bromo-6-o-clorofe-
 nil-1-metoxi-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-dia-
 zepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 = \text{OCH}_3$), y sus sales por adi-
 ción de ácido.

20 La dosis individual de las sustancias de acuerdo
 con el invento se encuentra entre 0,05-50, preferiblemen-
 te entre 0,1-25 mg (por vía oral) y en 5-150 mg como do-
 sis diaria.

25 Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo
 con el invento pueden pasar a administración por sí so-

los o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con el invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacológicamente tales como agentes espasmolíticos o bloqueadores de los β -receptores. Formas de administración apropiadas, son por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatinas, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para lograr el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de liberación retardada o con el fin de evitar incompatibilidades, el núcleo puede también

consistir en varias capas. De igual modo también la envolvente de grageas, para lograr un efecto de liberación retardada, puede consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las tabletas.

5

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener, además de ello, sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como para-hidroxibenzoatos.

10

15

Las soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o de estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y son cargadas en frascos para inyección o en ampollas.

20

25

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pue-

den prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa y sorbita, y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

5 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando con sustancias excipientes o de vehículo previstas para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste.

I. Ejemplos de preparación

10 Ejemplo 1.

8-bromo-6-[o-clorofenil]-1-hidroxietil-4H-s-trizolo[3,4c]-
-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina

15 a) 11,5 g de 7-bromo-5-o-clorofenil-3H-[2,3e]-
-tieno-1,4-diazepin-2-ona (véase DT-OS 22 21 623) de acuer-
do con la fórmula X son calentados con agitación a 55-60°C
durante 4 horas con 100 ml de piridina absoluta y 6,5 g de
20 pentasulfuro de fósforo. Se deja enfriar y se vierte so-
bre 100 ml de solución saturada, enfriada con hielo, de
cloruro de sodio. El precipitado es filtrado con succión
y lavado con agua, a continuación es disuelto en 100 ml
de cloruro de metileno, la solución es secada, concentra-
da por evaporación, y el residuo es tratado con un poco
25 de cloruro de metileno. Después de la filtración con suc-

ción se obtienen 6 g de cristales de color pardo, de punto de fusión 214°C con descomposición, de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- γ -2,3e7-tieno-1,4-diazepin-2-tiona de acuerdo con la fórmula IIa.

5 b) 4,8 g de 7-bromo-5- γ -o-clorofenil7-3H- γ -2,3e7-tieno-1,4-diazepin-2-tiona (véase Ejemplo la) son calentados a ebullición bajo una atmósfera de N₂ juntamente con 3,4 g de hidrazida de ácido glicólico en 100 ml de n-butanol. Se deja hervir adicionalmente a reflujo durante
10 te 5 horas, se concentra parcialmente por evaporación y se lleva a cristalización el compuesto del título por adición de isopropiléter. Se obtiene el compuesto del título de punto de fusión 224-226°C con un rendimiento de 60% del teórico.

15 Los compuestos de partida de la fórmula X se obtuvieron de la siguiente manera:
a) 0,03 moles de un compuesto de la fórmula general IX son disueltos o suspendidos en 60 ml de cloroformo de manera similar a como se describe en el Ejemplo de la
20 DT-OS 2.22.623, y tras añadirse 6 ml de piridina se mezclan durante 5 minutos con 4,7 g de bromo. Se agita ulteriormente durante 45 minutos a 25-30°C, precipitando el compuesto de la fórmula general X la mayor parte de las veces en forma de precipitado amarillento, que se filtra
25 con succión y se lava ulteriormente con éter. Se obtie-

nen 10-12 g del compuesto de acuerdo con la fórmula general X. Este puede ser empleado como producto bruto para la tiónación.

5 b) 17 g de 2-bromoacetilamino-3-[aril]-tiofeno se disuelven en 200-250 ml de cloroformo y se mezclan a la temperatura ambiente con 20 ml de piridina seguido por 5 ml de bromo. Tras agitar durante 2 horas se extrae varias veces con agitación con agua, la fase en cloroformo se seca con $MgSO_4$, se concentra por evaporación y se
10 mezcla el residuo por agitación con isoéter. Rendimiento 10-15 g de 2-bromoacetilamino-3-[aril]-4-bromotiofeno.

10 g de este compuesto son disueltos en 400 ml de acetato de etilo y durante 2 horas a la temperatura ambiente se introduce amoníaco gaseoso. Se filtra con
15 succión el cloruro de amonio precipitado, se concentra el producto filtrado por evaporación en vacío y se obtienen 7-8 g del compuesto aminoacilamínico de acuerdo con la fórmula general XI.

20 7 g de este compuesto son puestos en ebullición en el separador de agua durante 1 hora en 80 ml de tolueno y 35 g de gel de sílice. Se enfría a 50-60°C y se añaden 50 ml de metanol. Tras filtrar con succión y lavar se obtienen a partir del producto filtrado 3-4 g del compuesto deseado de acuerdo con la fórmula general X.

25 La preparación del material de partida de la

fórmula general .II se explica en lo que sigue:

5 0,2 moles de 2-amino-5-bromo-3-(o-clorobenzoil)-
-tiofeno de acuerdo con la fórmula XII son puestos en
ebullición con agitación durante 8 horas con 78,4 g (0,4
moles) de ortoéster etílico de ácido cloroacético (véase
fórmula XIII) en 1 litro de benceno, añadiéndose tras
aproximadamente 4 horas 0,01 ml de ácido trifluoroacético.
Se evapora el disolvente y se elimina el resto del orto-
éster en alto vacío.

10 El material bruto es agitado a la temperatura
ambiente durante 6 horas en 1,5 litros de acetona con
16-20 g de yoduro de sodio. Se concentra por evaporación
y se recoge el residuo en cloruro de metileno. La solución
en cloruro de metileno es extraída varias veces por agita-
15 ción con hielo/agua y se seca con sulfato de magnesio.

 El residuo (producto bruto de la fórmula general
XIV) se recoge en 150 ml de dioxano absoluto y se intro-
duce amoníaco gaseoso durante 1-2 horas a la temperatura
ambiente. A continuación el disolvente es eliminado en
20 vacío, el residuo es recogido en cloruro de metileno, la-
vado con hielo/agua, y la solución es secada con sulfato
de magnesio y concentrada por evaporación. El aceite re-
manente es el compuesto del título y puede ser hecho re-
accionar análogamente al tiocompuesto, tal como preceden-
25 temente se describe, para formar el derivado hidrazínico

Ejemplo 2.

8-bromo-6-(o-clorofenil)-1-ciclohexil-4H-s-triazolo- $\overline{[3,4c]}$ -
-tieno- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-diazepina

5 a) 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\overline{[2,3e]}$ -
-tieno-1,4-diazepin-2-tiona son disueltos en 40 ml de dioxano y son calentados a reflujo durante 30 minutos con 4 g de hidrazida de ácido ciclohexancarboxílico. Tras evaporar el disolvente, el residuo cristalino es triturado con éter; se obtienen 4,8 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-2-ciclohexil-
10 carbonilhidrazino-3H- $\overline{[2,3e]}$ -tieno-1,4-diazepina de punto de fusión 140°C (con descomposición).

b) 4,8 g del compuesto hidrazínico son calentados a ebullición en el separador de agua durante 3 horas con 150 ml de tolueno y 25 g de SiO₂. A continuación se
15 filtra con succión del material insoluble, y el compuesto del título es eluido con metanol desde el gel de sílice. Se obtienen 1,6 g = 35% del teórico del compuesto del título de punto de fusión 179-180°C.

20 Ejemplo 3

1-etoxi-8-bromo-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{[3,4c]}$ -tieno- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-diazepina.

25 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\overline{[2,3e]}$ -
-tieno-1,4-diazepin-2-tiona, 60 ml de n-butanol y 1 g de éster etílico de ácido hidrazino-carboxílico son calenta-

dos a reflujo durante 30 minutos. Al enfriar precipitan 2 g de la hidrazida formada de punto de fusión: 236°C. Los cristales son filtrados con succión y puestos en ebullición en el separador de agua durante 3 horas con 100 ml de xileno y 20 g de SiO₂. A continuación se filtra con succión y el compuesto del título se eluye con metanol desde el gel de sílice. Se obtienen 0,7 g = 37% del teórico de punto de fusión: 144-146°C.

10

Ejemplo 4

8-bromo-6-(o-clorofenil)-1-tetrahidrofuranyl-(2)-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina.

15

a) 0,01 moles = 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H-[2,3e]-tieno,1,4-diazepin-2-tiona de punto de fusión 214°C (con descomposición) son calentados a reflujo durante 2 horas con 50 ml de dioxano y 1,3 g de hidrazida de ácido tetrahidrofurán-2-carboxílico. Con ayuda de un control por cromatografía en capa delgada se comprobó que después de este tiempo, en las condiciones de reacción indicadas, la 7-bromo-5-(o-clorofenil)-2-tetrahidrofuranyl-(2)-carbonilhidrazino-3H-[2,3e]-tieno-1,4-diazepina que había resultado como producto intermedio ya había cerrado anillo para formar el compuesto del título.

20

25

El disolvente es evaporado y el residuo es cromatografiado sobre SiO₂, utilizándose en calidad de agente

de elución cloruro de metileno con 2% de metanol. Después de la recrystalización en etanol se obtienen 3,1 g = 66,2% del compuesto del título de punto de fusión: 138-140°C.

5 b) 0,01 moles = 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepin-2-tiona son calentados a reflujo durante 3 horas en 50 ml de tetrahidrofurano con 1,3 g de hidrazida de ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico. Se obtiene una solución de color rojo oscuro. Tras evaporar el disolvente, el residuo es llevado a cristalización
10 con un poco de etanol. Los cristales son filtrados con succión y lavados ulteriormente con éter. De este modo se obtienen 2,8 g = 59,7% del teórico de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-2-tetrahidrofuranyl-(2)-carbonilhidrazino-3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepina de punto de fusión: 199-200°C. Este
15 compuesto es calentado en el separador de agua durante 2 horas con 20 g de gel de sílice en 60 ml de xileno. El xileno es separado por decantación y el compuesto del título es extraído desde el gel de sílice, varias veces, con metanol hirviendo. El eluato es concentrado por eva-
20 poración y el residuo es recrystalizado en etanol. Rendimiento: 2,0 g = 74,7% del teórico de punto de fusión: 140-142°C.

25 La 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepin-2-tiona empleada como compuesto de partida se obtiene de acuerdo con los datos del Ejemplo 1a) de

la solicitud de patente P 24 10 030.9 por calentamiento de la 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepin-2-ona conocida de la bibliografía con pentasulfuro de fósforo en piridina.

5

Ejemplo 5

8-bromo-6-(o-clorofenil)-1-tetrahidropirani-(2)-4H-s-triazolo- $\left[3,4c\right]$ -tieno- $\left[2,3e\right]$ -1,4-diazepina.

0,01 moles = 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-
10 -3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepin-2-ona son calentados a
reflujo durante 3 horas con 80 ml de etanol, 8 ml de pi-
ridina y 1,5 g de hidrazida de ácido tetrahidropiran-2-
carboxílico. Después de ello se evapora el disolvente y
se tritura el residuo con etanol frío. Se obtienen 3,5 g
15 de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-2-tetrahidropirani-(2)-
carbonilhidrazino-3H- $\left[2,3e\right]$ -tieno-1,4-diazepina de pun-
to de fusión 185°C.

Este compuesto es calentado en el aparato se-
parador de agua durante 2 horas en 60 ml de xileno con
20 g de gel de sílice. El xileno es separado por decan-
tación y el compuesto del título es extraído desde el
gel de sílice con metanol hirviendo. El eluato es concen-
trado por evaporación y el residuo es recristalizado en
etanol. Se obtienen 1,9 g del compuesto del título de punto
25 de fusión 211-212°C.

Ejemplo 6

8-bromo-6-(o-clorofenil)-1-(tetrahidropiranyl-(4)-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina.

5 0,01 moles = 3,7 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-
-3H-[2,3e]-tieno-1,4-diazepin-2-tiona son suspendidos en
50 ml de tetrahidrofurano y son mezclados en porciones
con 0,5 g de una dispersión al 50% de hidruro de sodio.
Mediante enfriamiento con hielo se mantiene la temperatu-
ra en 20-25°C. Tras 15 minutos se agrega a esto 1 ml de
10 yoduro de metilo y a continuación se agita a 40°C durante
30 minutos. Se evapora el disolvente y se recoge el resi-
duo en cloruro de metileno. Las sales inorgánicas son la-
vadas con agua. Tras evaporar el disolvente se obtiene
el compuesto metilmercáptico bruto.

15 3,2 g de este compuesto metílico son puestos
en ebullición a reflujo durante 3 horas juntamente con
1,2 g de hidrazida de ácido tetrahidropiranyl-4-carboxí-
lico en 50 ml de metanol y se conduce mientras tanto ni-
trógeno a través de la solución. Seguidamente se evapora
20 el disolvente y se añaden al residuo 100 ml de xileno y
30 g de gel de sílice. Para completar la reacción de
cierre de anillo se calienta durante 3 horas en el sepa-
rador de agua. A continuación se somete a la carga a tra-
tamiento de modo análogo al Ejemplo 1b, y después de la
25 recristalización en dioxano se obtienen 3,4 g = 73% del

teórico de cristales incoloros de punto de fusión 257-258°C.

Ejemplo 7

5 8-bromo-6-(o-clorofenil)-1- $\left[\begin{array}{c} \text{N-metilpiperidil-(3)} \\ \text{7-4H-s-triazolo-} \end{array} \right] \text{-tieno-} \left[\begin{array}{c} \text{2,3e} \\ \text{7-1,4-diazepina} \end{array} \right] \text{ y su clorhidrato.}$

10 a) 0,1 moles = 37,1 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-3H- $\left[\begin{array}{c} \text{2,3e} \\ \text{7-tieno-1,4-diazepin-2-tiona} \end{array} \right]$ son disueltos o suspendidos en 300 ml de tetrahidrofurano y con 16 g de hidrazida de ácido N-metilpiperidil-3-carboxílico (punto de fusión: 83-85°C; obtenida a partir del correspondiente éster con hidrazina) son calentados a reflujo durante 4 horas, conduciéndose constantemente nitrógeno

15 a través de la solución. Después de concentrar por evaporación, el residuo es recogido en cloruro de metileno, lavado con agua, el disolvente es evaporado y el residuo es llevado a cristalización con éter. Se obtienen 42 g = 86% del teórico de 7-bromo-5-(o-clorofenil-2- $\left[\begin{array}{c} \text{N-metilpiperidil-(3)} \\ \text{7-carbonilhidrazino-3H-} \end{array} \right] \text{-tieno-1,4-diazepina}$ de punto de fusión: 208-209°C).

20

25 b) 42 g de este compuesto son suspendidos en 1400 ml de xileno y son mezclados con 100 g de gel de sílice, con agitación, a una temperatura de 100-120°C. Tras calentar durante una hora en el separador de agua, se en-

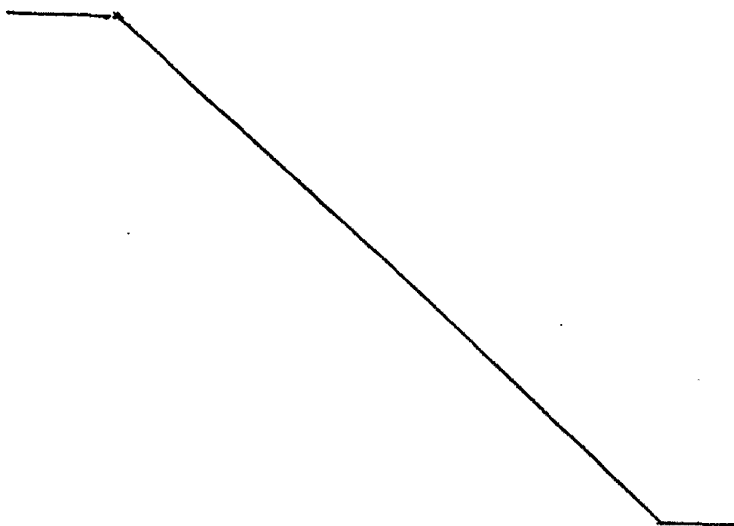
fría la mezcla de reacción, el disolvente se filtra con succión y el compuesto del título se eluye con metanol moderadamente caliente desde el gel de sílice. Se obtienen 16 g de cristales incoloros de punto de fusión:








5 240-241°C.



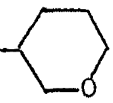

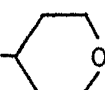
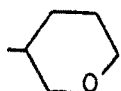
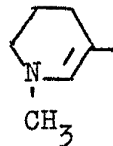
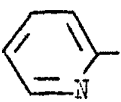
c) 10 g de la base son suspendidos en 20 ml de etanol y son mezclados lentamente con 20 ml de ácido clorhídrico etanólico. En este caso resulta en primer término una solución, y luego se separa por cristalización el clorhidrato. Este es recristalizado en etanol, con ayuda de carbón y posee un punto de fusión de 257-258°C (con descomposición).

10

Además se obtuvieron los siguientes productos finales de acuerdo con los métodos anteriormente descritos:



Ejemplo nº	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión °C	Hidrazida de la fórmula VII, °C.
8	Br	Cl	CH ₃	211-213	
9	Br	Cl	OCH ₃	198-200	
10	Br	Cl	SCH ₃	158-160	
11	Cl	Cl		191	
12	Br	Cl		212-213	236 (con des- composición)
13	Br	Cl		190-191	110 (con des- composición)
14	Br	Cl		192-193	Aceite
15	Cl	Cl	OCH ₃	160-162	-
16	Cl	Cl		188-189	177 (con des- composición)
17	C ₂ H ₅	Cl		128-129	203
18	H	H		178-180	Aceite

Ejemplo nº	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C	Hidrazida de la fórmula VII °C.
19	H	Cl	OCH ₃	184-185	-
20	C ₂ H ₅	Cl	OCH ₃	Aceite	-
21	H	H	OCH ₃	167 - 168	-
22	Br	Cl		145 - 147	-
23	Br	Cl		190 - 191	212 (con descomposición)
24	Br	Cl		187 - 188	200 (con descomposición)
25	H	H		138 - 140 (1 Mol CH ₃ OH)	-
26	Br	Br		242	-
27	C ₂ H ₅	Cl		174 - 175	197 (con descomposición)
28	Br	Cl		171 - 180	217-218 (con descomposición)
29	Br	Cl		260 - 262	217 (con descomposición)





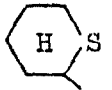
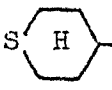
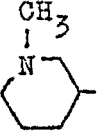
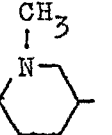
5

10

15

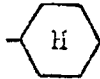

20

25

Ejemplo nº.	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C	Hidrazida de la fórmula VII, °C
30	Br	Cl		251 - 253	196 (con descomposición)
31	Br	Cl		223 - 225	215 - 220 (con descomposición)
32	Br	Cl		187 - 189	197 - 198 (con descomposición)
33	Br	Cl		231 - 233	215 - 218 (con descomposición)
34	Br	Cl		209 - 211	213 (con descomposición)
35	Br	Cl		260 - 261	204 - 206
36	H	Cl		98 - 100	155 (con descomposición)
37	C ₂ H ₅	Cl		120 - 122	165 - 168 (con descomposición)
38	Br	Br	CH ₃	205 - 206	-
39	Br	F	CH ₃	210	-
40	Br	H	CH ₃	284	-

5

10

Ejemplo nº.	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C	Hidrazida de la fórmula VII, °C
41	Br	Cl	H	216 - 218	-
42	Br	Cl	iC ₃ H ₇	203 - 205	-
43	Br	Br		190 - 191	220 (con descom- posición)
44	Br	Br		140 - 141	172 (con descom- posición)

II. Ejemplos de formulación

a) Grageas

15

1 núcleo para grageas contiene:

20

Sustancia activa de acuerdo con el invento	1,0 mg
Lactosa	28,5 mg
Fécula de maíz	19,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5</u> mg
	50,0 mg

Preparación:

25

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de

gelatina a través de un tamíz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente hecha pasar a través de un tamíz. El granulado obtenido de este modo es mezclado con estearato de magnesio y comprimido. Los núcleos obtenidos de este modo son revestidos de modo usual con una envolvente, que es aplicada con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con cera de abejas. Peso final de las grageas: 100 mg.

10 b) Tabletas.

Sustancia activa de acuerdo con el invento	0,5 mg
Lactosa	50,0 mg
Fécula de maíz	43,5 mg
Almidón soluble	5,0 mg
15 Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Preparación:

La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. Luego la mezcla es comprimida para formar tabletas de 100 mg de peso, cada una de las cuales contiene 0,5 mg de sustancia activa.

c) Supositorios.

25 1 cono para supositorios contiene:

Sustancia activa de acuerdo con el invento 5,0 mg

Masa para supositorios 1.695,0 mg

Preparación

5 La sustancia finamente pulverizada es incorpo-
rada con agitación, con ayuda de un homogeneizador por in-
mersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a
40°C. La masa es vertida a 35°C en moldes ligeramente en-
friados de modo previo.

10 La presente solicitud que corresponde a las pre-
sentadas en República Federal Alemana, el 2 de Marzo de 1974,
nº P 24 10 030.9, 20 de Julio de 1974, nº P 24 35 041.2,
24 de Septiembre de 1974, nº P 24 45 430.6 y 21 de Diciem-
bre de 1974, nº P 24 60 776.9, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
15 dustrial.

20

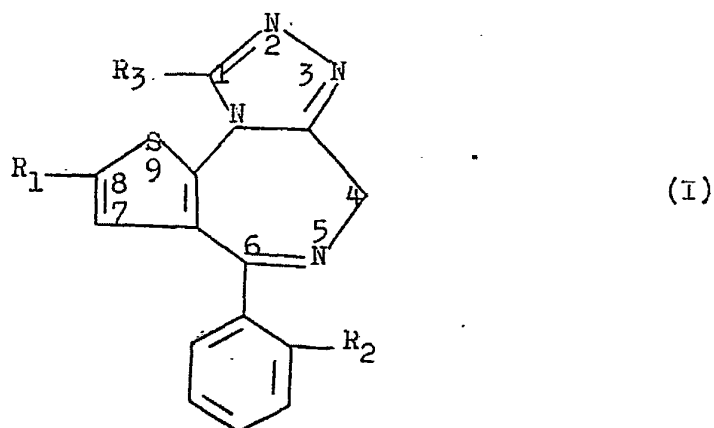
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
25 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-

cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 6-aril-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepinas sustituidas de la fórmula general

5



10

15

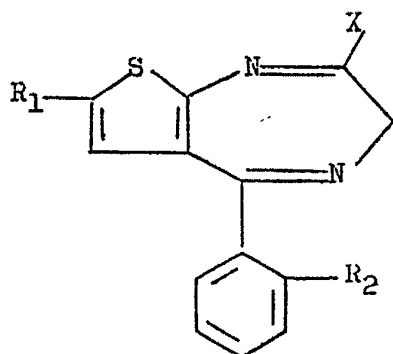
20

25

en donde R₁ significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono; R₂ significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo; y R₃ significa un grupo alcoxi o alcoholmercapto con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalcohilo o cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de carbono, un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno, pudiendo el anillo nitrogenado estar sustituido eventualmente en el átomo de nitrógeno con un grupo alcohilo inferior, y en el caso de que R₁ signifique un átomo de bromo, también significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo o hidroxialcohilo con 1 a 4

átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5

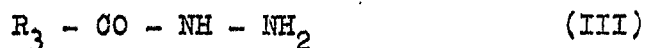


(II)

10

en donde R₁ y R₂ poseen los significados indicados, X significa un grupo SH -, NH₂-, un grupo alcoxi inferior o alcoholmercapto inferior, o un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula

15



20

en donde R₃ posee los significados indicados anteriormente; y porque eventualmente un compuesto de la fórmula I obtenido de este modo, se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I donde R₁ significa un átomo de cloro o de bromo,

R_2 significa un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo nitro o un grupo trifluorometilo, y R_3 significa hidrógeno o un radical alcohilo o hidroxialcohilo recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula I donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_2 significa un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo nitro o trifluorometilo, y R_3 significa un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcohilmercapto de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono o un grupo cicloalcohilo o cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de carbono, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 3ª, mientras que el radical R_3 significa un anillo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula

general I en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 3ª, mientras que el radical R_3 significa un anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene nitrógeno o azufre, pudiendo estar sustituido el anillo que contiene nitrógeno, eventualmente, en el átomo de nitrógeno por un grupo alcoholo inferior, así como, eventualmente, las sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles de los compuestos en los que R_3 significa un anillo que contiene nitrógeno.

5

10

6ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 6-aril-4H-s-triazolo- $\langle 3,4c \rangle$ -tieno- $\langle 2,3e \rangle$ -1,4-diazepinas sustituidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

15

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 06.OCT.1976

P.A.

Alberto de Elzaburu
Per Poder,

