

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A1
	(21) 437.262	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	30-4-75	

P.- 60.074

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 24 35 041.2	20-7-74	Rep. Fed. Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	Nº 435.223

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 6-ARIL-4H-S-TRIAZOLO-[3,4c]-TIENO-[2,3e]-1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS"

(71) SOLICITANTE (S)

C. 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.

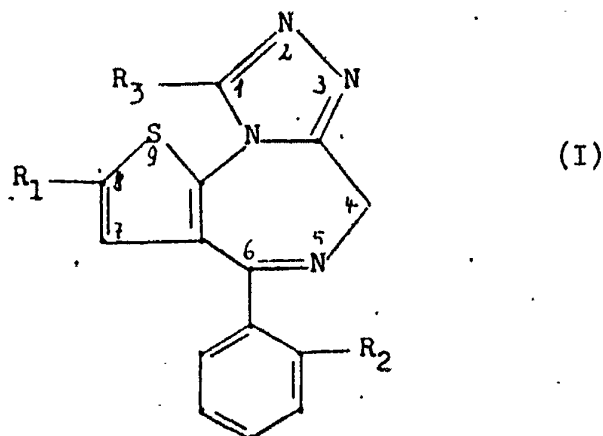
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG

1 El invento concierne a un procedimiento para
 la preparación de nuevas 6-aril-4H-s-triazolo- $\overline{[3,4c]}$ -
 tieno- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-diazepinas sustituidas de la fórmula ge-
 neral



15 así como de sus sales por adición de ácido fisiológica-
 mente compatibles.

En esta fórmula:

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

20 R_2 significa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bro-
 mo, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo; y

R_3 significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo alco-
 xi o alcoholmercapto con 1 a 3 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I
 y sus sales por adición de ácido pueden obtenerse, some-
 tiendo a cloración o bromación a un compuesto de la fór-
 mula

30

1

5

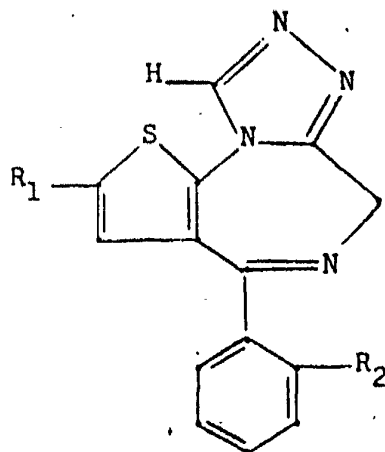
10

15

20

25

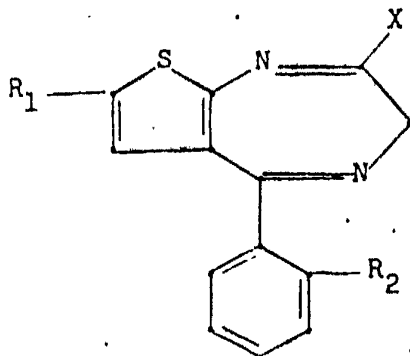
30



(VI)

en donde R_1 y R_2 poseen los significados indicados, y en caso deseado, a continuación, cambiando el átomo de cloro o de bromo por un grupo alcoxi o alcoholmercapto, y eventualmente transformando un compuesto de la fórmula I así obtenido en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

Los compuestos de partida de la fórmula general IV pueden prepararse según el procedimiento descrito en la solicitud de patente española Nº 435.223, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrazida de ácido fórmico un compuesto de la fórmula II

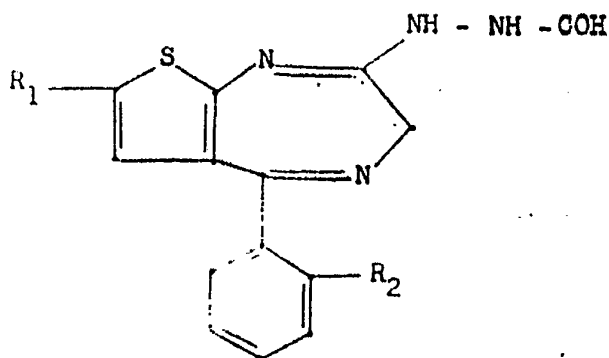


(II)

1 en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados y X
significa un grupo SH-, NH_2 -, un grupo alcoxi o alcohol-
mercapto inferior, o un átomo de halógeno.

5 La reacción puede llevarse a cabo a temperatu-
ras entre 100 y 250°C tanto sin disolvente como también
en disolventes tales como metanol, etanol, dioxano, clo-
roformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno o
mezclas de estos disolventes, sin un catalizador ácido o
10 en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo ácido
clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido po-
lifosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido ben-
zenosulfónico o ácido toluenosulfónico); en general ésta
se realiza sin aislamiento de los productos intermedios
resultantes de la fórmula

15



25

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

1 Para la preparación de los productos finales
de la fórmula general I en donde R_3 significa un átomo
de cloro o de bromo o un grupo alcoxi o alcoholmercápto
de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de carbono,
5 se somete a bromación o cloración un compuesto de la
fórmula VI. La halogenación se efectúa en disolventes
tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro
de metileno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida
o en un hidrocarburo apropiado, eventualmente con adición
10 de una base orgánica terciaria tal como piridina o
también por medio de una halogenosuccinimida. La temperatura
de reacción se encuentra en tal reacción, dependiendo
de la sustancia de partida empleada y del método utilizado,
entre la temperatura ambiente y la temperatura de
15 reflujo de la mezcla de reacción.

En caso deseado un compuesto 8-halogenado obtenido de este modo puede ser transformado en el correspondiente compuesto alcofílico o alcoholmercáptico.

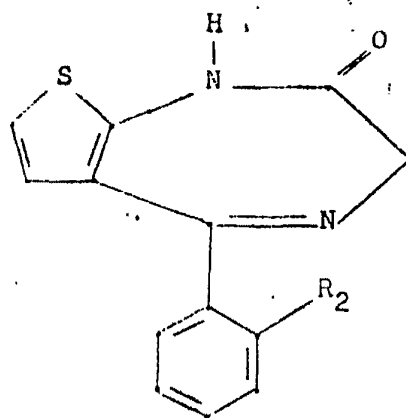
20 En el caso de la introducción de un grupo alcoxi, el compuesto halogenado es disuelto en un alcoholato de metal alcalino y la solución es calentada a reflujo.

25 Para la preparación de un compuesto alcoholmercáptico, el compuesto halogenado es disuelto en un disolvente aprótico tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o hexametiltriámina de ácido fosfórico (HMPT) o en un alcohol, y es hecho reaccionar con un mercapturo de metal alcalino; el mercapturo de metal alcalino puede ser generado también "in situ" en esta reacción, por ejemplo por introducción de un mercaptano en la solución
30

1 del compuesto halogenado que contiene un alcoholato de
metal alcalino.

5 Mientras que la preparación de las sustancias
de las fórmulas generales VI y VII puede deducirse de
las explicaciones que antes se han dado, la preparación
de las sustancias de la fórmula general II se describirá
seguidamente:

10 Los compuestos de la fórmula general II con
 $R_1 = \text{Hal}$ se preparan convenientemente partiendo de com-
puestos conocidos de la bibliografía (véase DT-OS
2.217.157) de la fórmula general



(IX)

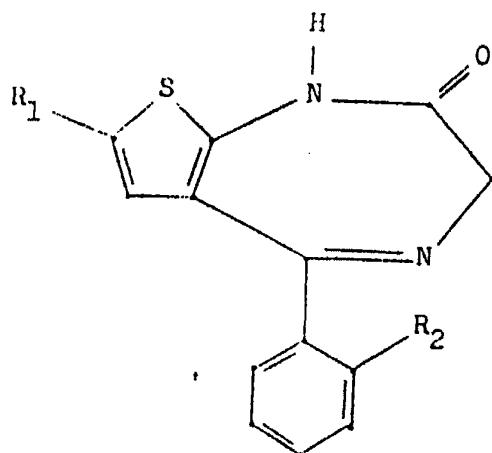
20 en donde R_2 tiene los significados precedentemente men-
cionados, halogenándolos de manera usual y haciendo re-
accionar los compuestos obtenidos de la fórmula gene-
25 ral

30

1

5

10



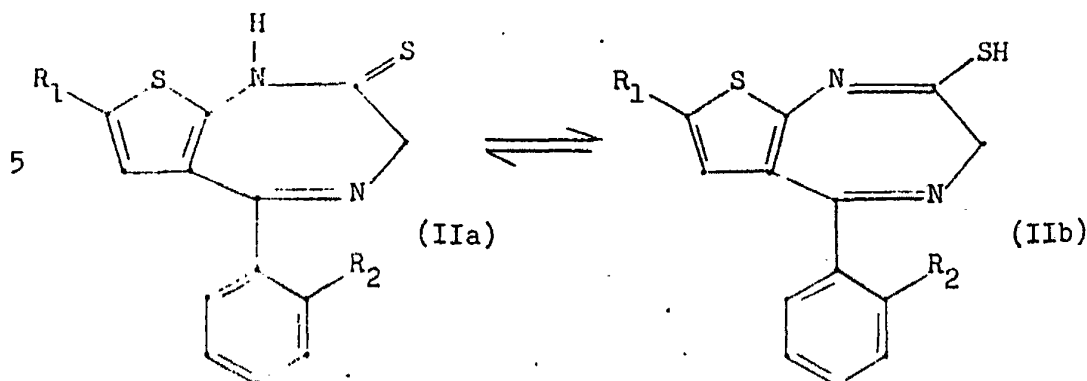
(X)

15 en donde R₁ y R₂ 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 piridi-
na, dimetilformamida o tetrahydrofurano o mezclas de és-
tos. Las temperaturas utilizadas en tales casos pueden
20 encontrarse entre la temperatura ambiente y la tempera-
tura de reflujo de la mezcla de reacción. De este modo
se obtienen los compuestos de la fórmula general II, en
los cuales X significa un grupo SH. Se encuentran en e-
quilibrio tautómero con los correspondientes compuestos
25 tionados según el siguiente esquema de fórmulas:

25

30

1



10

15

20

en donde R_1 y R_2 tienen los significados antes mencionados. 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 de sodio o amida de sodio, en un disolvente, son hechos reaccionar sin previa separación, de modo usual, con agentes de alcoholación tales como, por ejemplo, yoduro de metilo o de alcoholo para formar los compuestos de la fórmula general II, en los cuales X significa un grupo tialcoholo inferior.

25

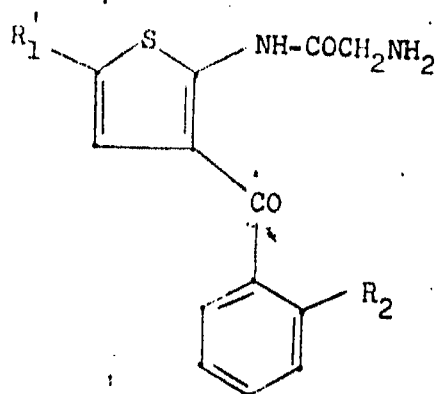
30

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 compuestos de la fórmula general

1

5

10



(XI)

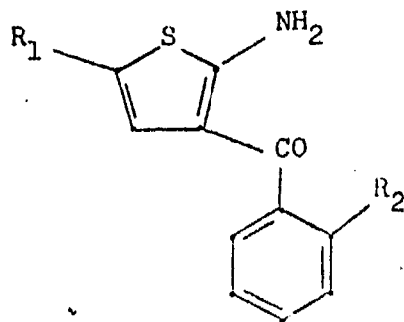
15

en donde R_2 tiene los significados precedentemente mencionados y R_1 significa hidrógeno o bromo. Una variante especialmente ventajosa de esta reacción consiste en que la ciclización se lleva a cabo por puesta en ebullición 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.

20

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

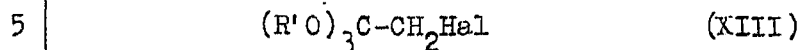
25



(XII)

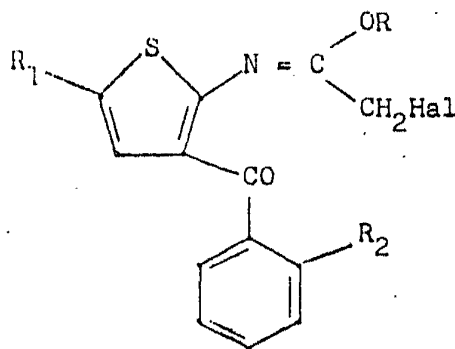
30

1 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencio-
 nados, con un ortoéster de ácido halogenoacético de la
 fórmula general



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

10



15

(XIV)

20

en donde R , R_1 , R_2 y Hal tienen los significados arriba
 mencionados. Si Hal significa cloro, se cambia conve-
 nientemente en primer término, por medio de una reacción
 según Finkelstein (es decir por reacción con NaI en ace-
 25 tona) el átomo de cloro, fijado alifáticamente en el
 compuesto de la fórmula general XIV, por yodo. El com-
 puesto halogenado obtenido es hecho reaccionar luego con
 amoníaco en dioxano o tetrahydrofurano. De este modo re-
 sulta como intermedio un compuesto amínico de la fórmula
 30 general:

1

5

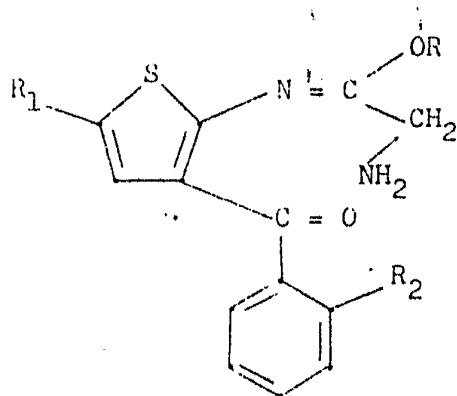
10

15

20

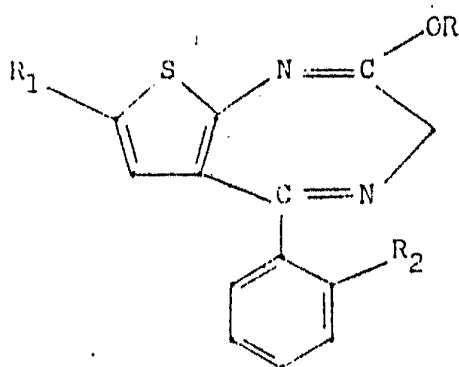
25

30



(XV)

en donde R , R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados, a los cuales se convierte no obstante de modo directo en un compuesto de la fórmula general



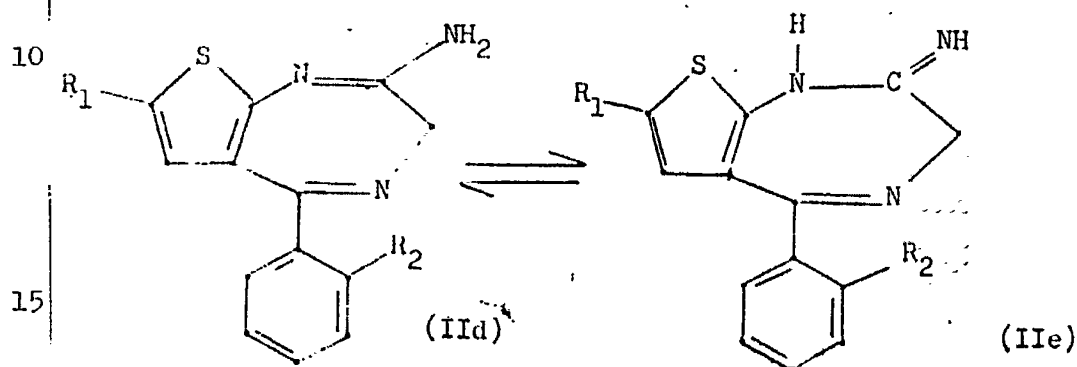
(IIc)

en que R , R_1 y R_2 tienen los significados arriba mencionados.

La preparación de compuestos de la fórmula general II, en los cuales X significa el grupo amino, puede efectuarse haciendo reaccionar con amoníaco las sus-

1 tancias de la fórmula general X obtenidas por halogena-
 5 ción de compuestos de la fórmula general IX. La reacción
 se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal co-
 mo tetrahidrofurano en presencia de un ácido de Lewis tal
 como, por ejemplo, cloruro de titanio.

También estos compuestos experimentan una tau-
 tomería de acuerdo con el siguiente esquema de fórmulas:



20 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 an-
 xiolítico, distensor y relajador de los músculos en el
 25 caso de la utilización de métodos de ensayo farmacológi-
 cos diversos y además de ello han mostrado un intenso e-
 fecto anticonvulsivo. También poseen la propiedad de au-
 mentar considerablemente la ingestión de alimentos en ani-
 males mamíferos. Es notable también su toxicidad extraor-
 30 dinariamente pequeña. Son superiores a tieno-1,4-diazepi-

1 nas 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 anticonvul-
sivo fuertemente pronunciado, susceptible de comprobarse
5 en el denominado ensayo de pentetrazol, mientras que se
asemejan en el cuadro de efectos a las 8-alcohol-6-aril-
tieno- $\overline{2,3e}$ -4H-s-triazolo- $\overline{3,4c}$ -1,4-diazepinas conoci-
das de la DT-OS 2.229.845, pero son superiores a éstas
en más de una potencia de 10 en lo que se refiere a la
10 intensidad de efecto. Se han manifestado como especial-
mente valiosos en tal caso los compuestos, o las sales
por adición de ácido de éstos, en que R_1 significa un át-
omo de bromo, R_2 significa un átomo de cloro o de bromo,
y R_3 significa un átomo de bromo o un grupo metoxi, espe-
cialmente la 1,8-dibromo-6-o-clorofenil-4H-s-triazolo-
15 $\overline{3,4c}$ -tieno- $\overline{2,3e}$ -1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 =$
 Br) y la 8-bromo-6-o-clorofenil-1-metoxi-4H-s-triazolo-
 $\overline{3,4c}$ -tieno- $\overline{2,3e}$ -1,4-diazepina ($R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Cl}$, $R_3 =$
 OCH_3), y sus sales por adición de ácido.

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

25 Los compuestos que pueden obtenerse de acuerdo
con el invento pueden pasar a administración por sí solos
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 -recepto-
30 res. Formas de administración apropiadas son, por ejemplo,

1 tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, e-
mulsiones o polvos dispersables. Tabletas adecuadas pue-
den obtenerse, por ejemplo, mezclando la o las sustan-
cias activas con sustancias auxiliares conocidas, por e-
5 jemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato
de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgre-
gantes, tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglu-
tinantes, tales como almidón o gelatinas, agentes lubri-
cantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o a-
10 gentes para lograr el efecto de liberación retardada, ta-
les como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, ace-
tato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las
tabletas pueden consistir también en varias capas.

De modo correspondiente se pueden preparar gra-
15 geas revistiendo núcleos, preparados de modo análogo a las
tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimien-
tos 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
20 incompatibilidades, el núcleo puede también consistir en
varias capas. De igual modo también la envoltura de gra-
geas, para lograr un efecto de liberación retardada, pue-
de consistir en varias capas, pudiendo utilizarse las sus-
tancias auxiliares arriba mencionadas con ocasión de las
25 tabletas.

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
30 agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromá-

1 ticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pue-
den contener, además de ello, sustancias auxiliares de
suspensión o agentes espesantes, tales como carboxime-
5 tilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo pro-
ductos de condensación de alcoholes grasos con óxido de
etileno, o sustancias protectoras tales como para-hidro-
xi-benzoatos.

10 Las soluciones para inyección son preparadas
de modo usual, por ejemplo con adición de agentes de con-
servación, tales como para-hidroxibenzoatos, o de estabi-
lizadores, tales como sales de metales alcalinos del áci-
do etilendiaminotetraacético, y son cargadas en frascos
para inyección o en ampollas.

15 Las cápsulas que contienen una o varias sustan-
cias activas o combinaciones de sustancias activas pueden
prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias activas
con excipientes inertes, tales como lactosa y sorbita, y
encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

20 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

25 Los compuestos de partida de la fórmula X se
obtuvieron de la siguiente manera:

30 a) 0,03 moles de un compuesto de la fórmula general IX
son disueltos o suspendidos en 60 ml de cloroformo de ma-
nera similar a como se describe en el Ejemplo de la DT-08

1 2.221.623, y tras añadirse 6 ml de piridina se mezclan
durante 5 minutos con 4,7 g de bromo. Se agita ulterior-
mente durante 45 minutos a 25-30°C, precipitando el com-
5 puesto de la fórmula general X la mayor parte de las ve-
ces en forma de precipitado amarillento, que se filtra
con succión y se lava ulteriormente con éter. Se obtie-
nen 10-12 g del compuesto de acuerdo con la fórmula ge-
neral X. Este puede ser empleado como producto bruto pa-
ra la tiónación.

10 b) 17 g de 2-bromoacetilamino-3-Aril-tiofe-
no 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
15 se seca con $MgSO_4$, se concentra por evaporación y se
mezcla el residuo por agitación con isoéter. Rendimiento:
10-15 g de 2-bromoacetilamino-3-Aril-4-bromotiofeno.

20 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
succión el cloruro de amonio precipitado, se concentra
el producto filtrado por evaporación en vacío y se obtie-
nen 7-8 g del compuesto aminoacilamínico de acuerdo con
la fórmula general XI.

25 7 g de este compuesto son puestos en ebullición
en el separador de agua durante 1 hora en 80 ml de tolu-
eno y 35 g de gel de sílice. Se enfría a 50-60°C y se aña-
den 50 ml de metanol. Tras filtrar con succión y lavar
se obtienen a partir del producto filtrado 3-4 g del com-
30 puesto deseado de acuerdo con la fórmula general X.

1 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 ortoéster 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 agitación con hielo/agua y se seca con sulfato de magnesio.

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

30

1 Ejemplo 1

5 1,8-dibromo-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{3,4}$ -tieno- $\overline{2,3e}$ -1,4-diazepina

10 a) 10 g de 8-bromo-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{3,4}$ -tieno- $\overline{2,3e}$ -1,4-diazepina son disueltos en una mezcla de 20 ml de piridina y 100 ml de cloruro de metileno y son calentados durante 7 horas. Después de ello, en el espacio de 5 minutos, se añaden 6,3 g de bromo disueltos en 25 ml de cloruro de metileno, y se calienta a reflujo durante 3 horas más. A continuación la mezcla de reacción es enfriada, diluida con cloruro de metileno, y la solución es extraída por agitación dos veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con agua. Después del secado, la solución en cloruro de metileno es concentrada por evaporación y el residuo es recristalizado en etanol. Se obtienen 7,0 g = 60% del compuesto del título de punto de fusión: 210-211°C.

20 b) El compuesto de partida se obtuvo del siguiente modo:

25 27 g de 7-bromo-5-(o-clorofenil)-2-hidrazino-3H- $\overline{2,3e}$ -tieno-1,4-diazepina de punto de fusión \sim 300°C, (con descomposición) son puestos en ebullición a reflujo durante 30 minutos en una mezcla de 23 ml de ortoéster de ácido fórmico y 300 ml de etanol. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con éter. Rendimiento: 26 g de punto de fusión: 214-216°C.

30

Ejemplo 2

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

12 g de 1,8-dibromo-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{[3,4c]}$ -tieno- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-diazepina son calentados a reflujo durante 2 horas en una solución de 0,6 g de sodio en 70 ml de metanol. A continuación la mezcla de reacción es concentrada por evaporación, diluida con agua y extraída repetidamente por agitación con cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno es secada y el cloruro de metileno es evaporado. A partir del residuo, tras recristalización con etanol se obtienen 7 g = 76% del teórico del compuesto del título de punto de fusión: 198-200°C.

Ejemplo 3

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

0,15 g de sodio son disueltos en 40 ml de metanol absoluto y se introducen en la solución 340 mg de metilmercaptano. Después de ello la solución es mezclada con 2,5 g de 1,8-dibromo-6-(o-clorofenil)-4H-s-triazolo- $\overline{[3,4c]}$ -tieno- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-diazepina y es calentada a una temperatura entre 40 y 50°C. Tras aproximadamente 30 minutos ya no se puede comprobar nada de compuesto dibromado por cromatografía en capa delgada. Luego la solución

1 es concentrada por evaporación, el residuo es recogido
 en cloruro de metileno, el cloruro de metileno es extraí-
 do por agitación varias veces con agua, la base orgáni-
 ca es secada, el disolvente es evaporado y el residuo es
 5 cromatografiado sobre una columna de SiO_2 . Se obtienen
 920 mg = 40% del compuesto del título de punto de fusión:
 158-160°C.

Además se obtuvieron los siguientes productos
 finales de acuerdo con los métodos anteriormente descri-
 tos:

Ejemplo número	R ₁	R ₂	R ₃	Punto de fusión, °C	Hidrazida de la fórmula VII, °C.
4	Br	Cl	OC_2H_5	144-62	
5	Br	Cl	Cl	161-162	
6	Cl	Cl	Br	170-172	
7	Cl	Cl	OCH_3	160-162	
9	H	Cl	Br	202-203	
10	H	Cl	OCH_3	184-185	
11	C_2H_5	Cl	Br	175-176	
12	C_2H_5	Cl	OCH_3	aceite	
13	H	H	OCH_3	167-168	
14	H	H	Br	197-199	

II. Ejemplos de formulación

a) Grageas

30 l núcleo para grageas contiene:

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

Preparación:

10 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 tamiz con 1 mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y nuevamente hecha pasar a través de un tamiz. El granulado obtenido de este modo es mezclado con estearato de magnesio y comprimido.

15 Los núcleos obtenidos de este modo son revestidos de modo usual con una envoltente, 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.

20 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
25	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/> 100,0 mg

Preparación:

30 La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón solu-

1 ble, 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.

5 c) Supositorios.

1 cono para supositorios contiene:

Sustancia activa de acuerdo con el invento	5,0 mg
Masa para supositorios	1.695,0 mg

10 Preparación

La sustancia finamente pulverizada es incorpo-
rada con agitación, con ayuda de un homogeneizador por
inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfria-
da a 40°C. La masa es vertida a 35°C en moldes ligeramen-
te enfriados de modo previo.

- REIVINDICACIONES -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

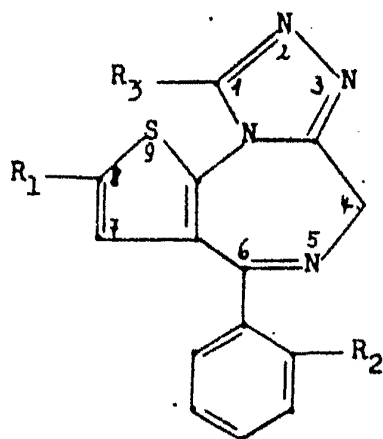
25 1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vas 6-aril-4H-s-triazolo- $\overline{3,4c}$ -tieno- $\overline{2,3e}$ -1,4-diazepi-
nas sustituidas de la fórmula general

30

1

5

10



(I)

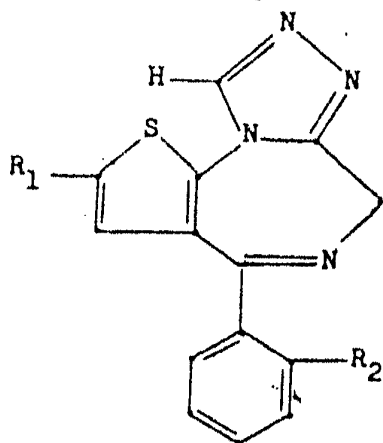
15

20

en 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 hidrógeno, flúor, cloro o bromo, el grupo nitro o el grupo trifluorometilo; y R_3 significa un átomo de cloro o bromo, un grupo alcoxi o alcohol-mercapto con 1 a 3 átomos de carbono, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se somete a cloración o bromación a un compuesto de la fórmula

25

30



(VI)

1 en donde R_1 y R_2 poseen los significados indicados y en
caso deseado a continuación se cambia el átomo de cloro
o de bromo por un grupo alcoxi o alcoholmercapto; y por-
5 que eventualmente un compuesto de la fórmula I así obte-
nido se transforma en una sal por adición de ácido fisio-
lógicamente inocua.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmu-
10 la I donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, cloro o
bromo o un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono,
 R_2 significa un átomo de flúor, cloro o bromo o un gru-
po nitro o trifluorometilo, y R_3 significa un átomo de
cloro o bromo, un grupo alcoxi de cadena recta o ramifi-
15 cada con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoholmercap-
to de cadena recta o ramificada con 1 a 3 átomos de car-
bono, así como, eventualmente, sus sales por adición de
ácido fisiológicamente compatibles.

3^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-
20 VAS 6-ARIL-4H-S-TRIAZOLO- $\overline{[3,4c]}$ -TIENO- $\overline{[2,3e]}$ -1,4-DIAZE-
PINAS SUSTITUIDAS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

25 Madrid, 13.NOV.1976

P.A.

30 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.

