



ESPAÑA

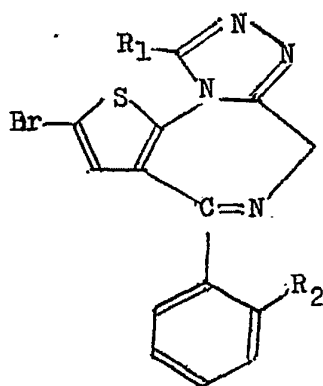
19 ES	11	NUMERO	444012	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	26 ENE. 1976	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 23 03 235.3	27.1.75	Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8-BROMO-TIENO-TRIAZOL-1,4-DIAZEPINAS"		
71 SOLICITANTE (ES) 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 y Dr. Adolf Langbein		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. Alberto de Elzaburu Márquez		

La invención se refiere a un procedimiento nuevo para la preparación de 6-bromo-tieno-triazol-1,4-diazepinas de la fórmula general

5



I

10

en la que

15

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholo, alcoxi, hidroximetilo, alcoholmercanto o cicloalcoholo inferior, un átomo de halógeno o un anillo heterocíclico que contiene oxígeno, azufre o nitrógeno, y

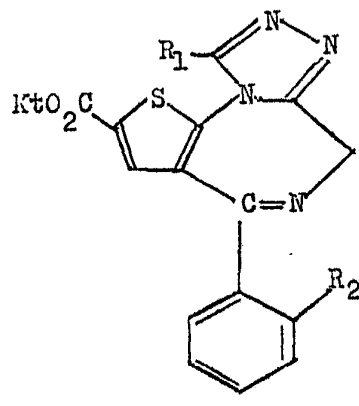
20

R<sub>2</sub> significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo trifluorometilo o un grupo nitro.

El procedimiento parte del compuesto de la fórmula general

25

5



II

10

en la que

15

$R_1$  así como  $R_2$  tienen los significados antes mencionados, y Kt significa un catión plata o un catión talio. Los compuestos de la fórmula general II se disuelven en disolventes apróticos inertes, como en especial tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o un halogeno-benceno, y se hacen reaccionar con bromo elemental ( $Br_2$ ) a temperaturas desde  $10^\circ C$  hasta el punto de ebullición del disolvente correspondiente, de preferencia en el intervalo de  $20 - 60^\circ C$ .

20

25

Según una forma preferida de realización de la invención, la sal de plata, bien seca, de la fórmula

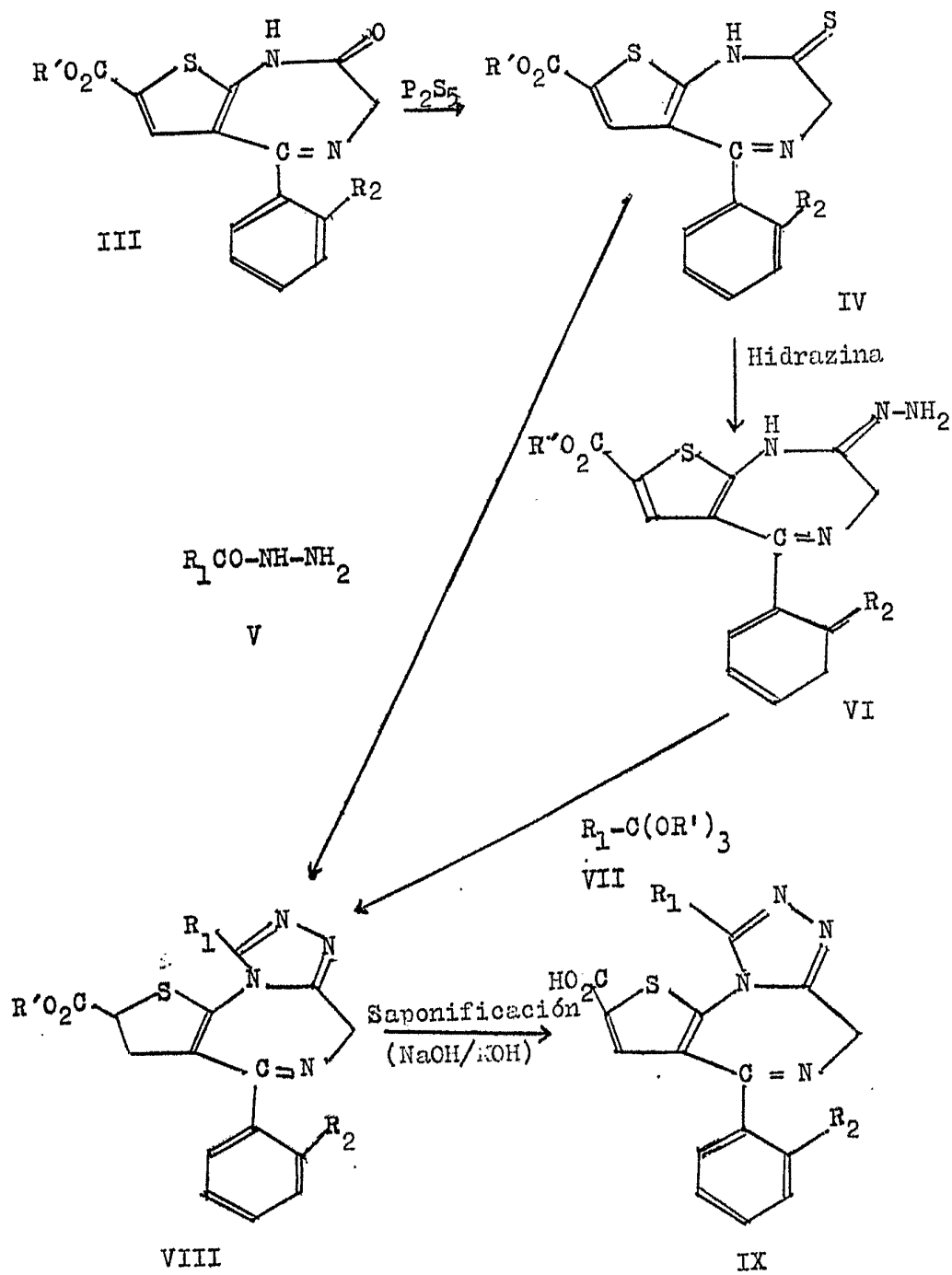
general II se introduce en una solución de tetracloruro de carbono, ya mezclada con bromo, lo que convenientemente se lleva a cabo en porciones.

5 El nuevo procedimiento representa una vía có  
moda y barata para llegar a los compuestos de la fórmula general I, que tienen valiosos efectos fisiológicos, y que por consiguiente pueden encontrar aplicación terapéutica como tranquilizantes secundarios.

10 Los ácidos carboxílicos en los que se basan  
las sales de la fórmula general II, así como también sus ésteres, a partir de los que se pueden preparar los ácidos carboxílicos por saponificación, son nuevos. Tampoco las sales de la fórmula general II propiamente dichas ni tampoco sales de los ácidos carboxílicos en los que  
15 se basan, con otros cationes, han sido conocidas hasta ahora. Sin embargo, estas sustancias son obtenibles de modo conocido de por sí, según el siguiente esquema, en el que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes mencionados, y  $R'$  significa alcohol inferior:

20

25



La preparación de las sales metálicas de la fórmula general II, así como de otras sales de los ácidos carboxílicos VII, se realiza asimismo de modo conocido de por sí, por neutralización con un álcali o por  
5 doble descomposición con sales inorgánicas. La obtención de las sales de plata puede realizarse, por ejemplo, por reacción de los compuestos de la fórmula general VII con nitrato de plata, y la de las sales de talio, por reacción con metilato de talio.

10 Los compuestos de la fórmula general III a utilizar como productos de partida según el esquema precedente, cuando no son aún conocidos, pueden a su vez ser preparados por el método descrito por O. Hromatka y otros en Monatshefte für Chemie, volumen 104, páginas  
15 973 - 978 (1973), teniendo que ser utilizadas para la introducción del radical  $R_2$ , en lugar de cianoacetofenonas no sustituidas, las correspondientes cianoacetofenonas sustituidas.

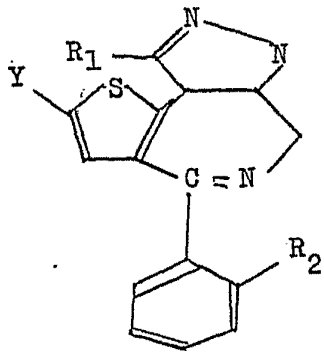
Los siguientes ejemplos ilustran la invención,  
20 sin limitarla:

Ejemplo 1

25 8-bromo-6-orto-clorofenil-1-metil-4H-s-triazolo-[3,4,-c]-  
-tieno-[2,3e]-1,4-diazepina

- 10 g (=0,03 moles) de ácido 6-(orto-clorofenil)-1-metil-  
-4H-s-triazolo-[3,4c]-tieno-[2,3e]-1,4-diazepin-8-  
carboxílico, (punto de fusión 302° C; éster etílico, pun-  
to de fusión 232° C) se disuelven en una lejía de pota-  
5 sa, preparada a partir de 1,85 g de potasa cáustica y  
85 cm<sup>3</sup> de agua, y se mezclan con 4,8 g de nitrato de pla-  
ta en 50 cm<sup>3</sup> de agua. La sal de plata gris separada se  
filtra con succión después de reposar durante 1/2 hora,  
se lava bien y se seca durante varias horas a 100 - 110° C.  
10 El rendimiento es de 10 - 11 g.
- En una solución de 4 g de bromo en 300 cm<sup>3</sup>  
de tetracloruro de carbono se introduce en porciones,  
a 30° C, en el curso de una hora y con agitación vigorosa,  
la sal de plata anterior (finamente pulverizada) y  
15 se continúa agitando durante 4 horas a 70 - 75° C. La  
mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo  
se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas  
se lavan con amoníaco al 10 por ciento y a continuación  
con agua.
- 20 Después de cromatografía en columna se obtie-  
nen 500 - 700 mg del compuesto del título, de punto de  
fusión 209 - 210° C.
- De un modo correspondiente al del ejemplo pre-  
cedente se obtuvieron además los compuestos siguientes:

25







5

10

15

20

25

Ejemplo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y = CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Y = CO <sub>2</sub> H	Y = Br
2		Cl	Punto de fusión 220°C	Punto de fusión 300°C (con descomposición)	Punto de fusión 179-180°C
3		Cl	231°C	302°C (con descomposición)	211-212°C
4		Cl	202°C	300-303°C (con descomposición)	240-241°C
5		Br	204°C	295-297°C (con descomposición)	190-191°C
6	-CH <sub>3</sub>	Br	212°C	288°C (con descomposición)	204-206°C

La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en la República Federal Alemana, el 27 de Ene  
ro de 1975, bajo el número P 23 03 235.3, se acoge a los  
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro  
piedad Industrial:

5

- REIVINDICACIONES -

10

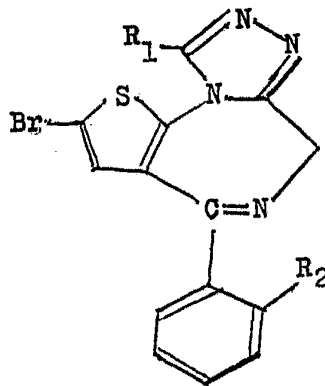
Los puntos de invención propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten  
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que  
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de 8-bro  
mo-tieno-triazol-1,4-diazepinas de la fórmula general

20

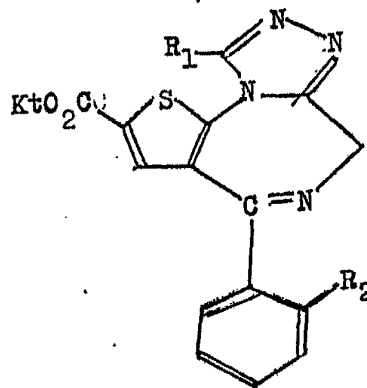
25



5

I

10 en la que  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo alcoholo, al-  
 coxi, hidroximetilo, alcoholmercapto o cicloalcoholo in-  
 ferior, un átomo de halógeno o un anillo heterocíclico  
 que contiene oxígeno, azufre o nitrógeno, y  $R_2$  signifi-  
 ca hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo trifluorome-  
 15 tilo o un grupo nitro, caracterizado porque se tratan con  
 bromo elemental compuesto de la fórmula general



20

II

25

en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados antes menciona-  
dos y  $Kt$  significa un catión plata o un catión talio.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un  
disolvente aprótico inerte.

3ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como compuesto de  
partida de la fórmula general II se utiliza un compuesto  
en el que  $Kt$  tiene el significado de plata.

10 4ª.- Procedimiento según una de las reivindica-  
ciones antes mencionadas, caracterizado porque la sal de  
plata de la fórmula general II se añade en porciones a  
una solución de bromo en tetracloruro de carbono.

15 5ª.- Procedimiento para la preparación de 8-bro-  
mo-tieneo-triazol-1,4-diazepinas.


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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

20

Madrid, 26. JUL 1976

P.A.

Albergo de   
Por Poder.

25