



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	444925	12	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	5 FEB 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO		28-4-75		Estados Unidos
	571.941				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D // A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para preparar un triazolobenzocicloalquiltiadiazina.

71	SOLICITANTE (S)
	RICHARDSON-MERRELL Inc. (Sociedad EE.UU.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
WILTON, Connecticut 06897 (EE.UU.) Ten Westport Road.

72	INVENTOR (ES)
	William Lind ALBRECHT y Francis William SWEET. (Norteamericanos)

73	TITULAR (ES)
	RICHARDSON-MERRELL Inc.

74	REPRESENTANTE
	D. Carlos ROEB UNGEHEUER.

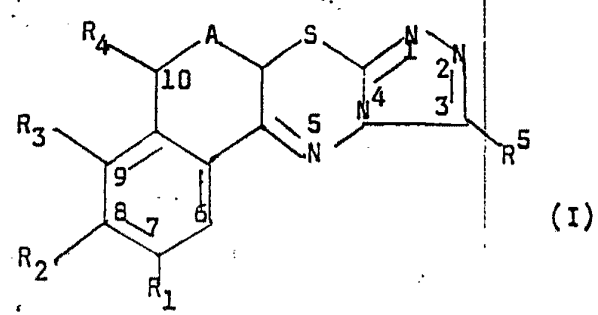
BAD ORIGINAL

1

Esta invención se refiere a nuevas triazolobenzocicloalquiltiadiazinas, su procedimiento de preparación, sus composiciones, y su utilidad como agentes farmacéuticos. De manera mas particular, los compuestos novedosos de esta invención son derivados de las triazolobenzocicloalquiltiadiazinas, que pueden ser representadas por la fórmula estructural siguiente:

5

10



15

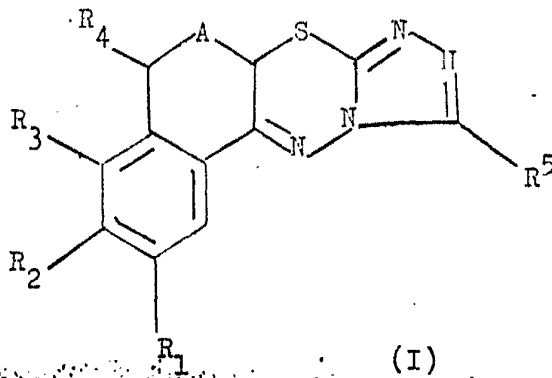
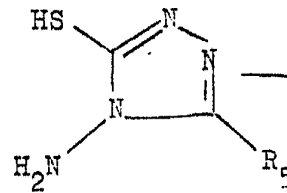
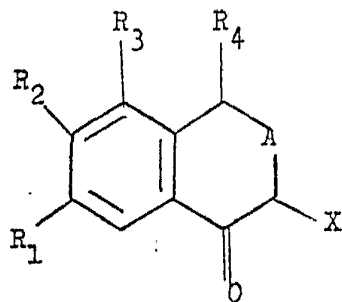
en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se eligen cada uno del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive, y alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive;  $R_4$  se elige del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive; A es un enlace sigma o el radical metileno;  $R_5$  es alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20

25

En general, los derivados de triazolobenzocicloalquiltiadiazina descritos en la presente, se preparan haciendo reaccionar en solución una 2-halobenzocicloalcan-1-ona con un 4-amino-4H-1,2,4-triazola-3-tiol. Esta reacción se puede representar de manera esquemática como sigue:

30



20

25

En la secuencia de reacción anterior, los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y A tienen los valores previamente asignados y X es un halógeno elegido del grupo que consiste de cloro, bromo y yodo.

30

Con el fin de lograr un efecto antideprimente, se administra al animal que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I. Se describen en la presente asimismo, varias composiciones incluyendo las formas unitarias de dosificación convenientes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Sucedan en general, en el individuo ordinario,

1  
fluctuaciones en el estado de ánimo, bien sea hacia la ex-  
citación, júbilo y euforia, o por el contrario, hacia la -  
infelicidad, indisposición y depresión. Los cambios norma-  
5 les en dirección hacia arriba, difícilmente son de tal gra-  
do que sea necesaria la atención médica. Sin embargo, las  
fluctuaciones en dirección depresiva pueden ser de una fre-  
cuencia o de una magnitud tal, que requieran la atención -  
10 médica. - -

Se ha observado que los compuestos de la presen-  
te invención debilitan de manera selectiva las deficien-  
cias motrices extrapiramidales de la reserpina. Así pues,  
15 son útiles como estimulantes del sistema nervioso central,  
elevan el estado de ánimo y son energizadores físicos en -  
el tratamiento de condiciones de salud mental deprimida.  
De manera similar, los compuestos de esta invención son -  
20 útiles en el tratamiento de catalepsia y efectos similares  
al Parkinsonismo resultantes de la administración de cier-  
tos agentes neurolépticos.

La técnica más inmediata conocida por los solici-  
25 tantes describe una serie de 5-alquil-4-amino-s-triazola-  
3-tioles indicados como que tienen actividades analgési-  
cas y anti-inflamatorias, George y otros, J. Med. Chem. 14.  
335 (1971). Se describen en la presente cuatro compuestos  
que contienen una mitad nuclear de triazolotiadiazina. Es  
30 tos compuestos, sin embargo, carecen de la porción benzoci

---

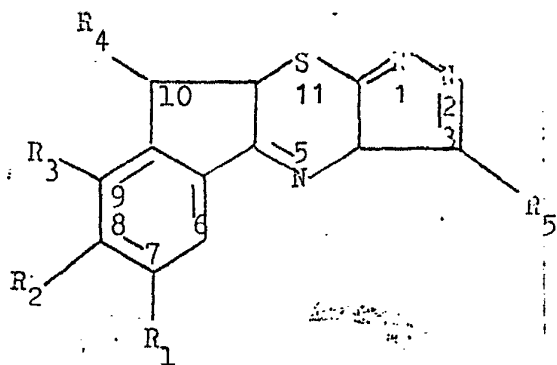
1 cicloalquilo adicional del núcleo necesaria para los compues-  
tos de la presente invención. Además, los compuestos de la  
técnica anterior poseen propiedades farmacológicas com-  
pletamente diferentes a aquellas propiedades descrita para  
5 los compuestos de esta invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

10 Según se puede ver por la fórmula general (I) y su descripción anterior, los compuestos de la presente invención incluyen dos grupos de compuestos estrechamente relacionados que sólo difieren en el tamaño de la unidad cicloalquilo del núcleo de anillo. Así pues, el anillo cicloalquilo puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros como se ha indicado por el símbolo A, que puede ser un enlace sigma o el radical metileno.

15 Cuando A es un enlace sigma, se traza una unidad cicloalquilo del núcleo de anillo de 5 miembros. La expresión "enlace sigma" se refiere a la unión de enlace individual ordinario entre dos átomos de carbono adyacentes resultantes del traslape de sus orbitales correspondientes. Cuando el símbolo A representa un enlace sigma, se traza una clase subgenérica preferida de derivados de triazolobenzocicloalquiltiadiazina, como se ilustra por la fórmula estructural siguiente:

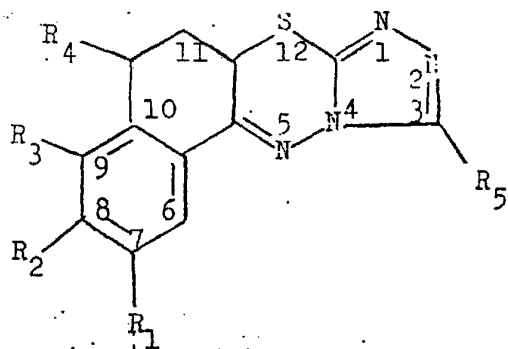
30



(IV)

Con fines de nomenclatura, la porción de puente fenil-ciclo-  
 pentano del núcleo de anillo se refiere a una mitad  
 10, 10a-dihidroindeno, y el núcleo de anillo completo se  
 define como un núcleo 10,10a-dihidroindeno-1,2-e-7-1,3,4-  
 triazolo-3,4-e-7-1,3,4tiadiazina.

Como alternativa, cuando A es el radical metileno,  
 se traza una mitad de cicloalquilo de 6 miembros.  
 Así pues, cuando el radical metileno, una segunda subclase  
 que se prefiere de los derivados de triazoclobenzociclo  
 alquiltiadiazina se describe el cual puede ser ilustrado  
 mediante la fórmula estructural siguiente:



(V)

Con fines de nomenclatura, la porción de puente fenil-ciclo-  
 clohexano del núcleo de anillo se hace referencia como

1 una mitad 11,11a-dihidro-10H-nafto, y el núcleo de anillo  
completo se define como un núcleo 11,11a-dihidro-10H-nafto  
to  $\overline{1,2-e}$   $\overline{7-s}$ -triazolo  $\overline{3,4-b}$   $\overline{7/1,3,4}$ tiadiazina.

5 Además, los derivados de triazolobenzocicloal-  
quiltiadiazina de la presente invención pueden estar sub-  
stituidos o insubstituidos tanto en las porciones de la  
triazola como de 10, 10a-dihidroindeno ó 11,11a-dihidro-10H-  
nafto del núcleo de anillo. Así pues, ambos grupos de  
10 puestos pueden estar substituidos en la porción benzocicloal-  
del núcleo triazolobenzocicloalquiltiadiazina como se ha  
indicado por los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ . Cuando los sím-  
bolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son cada uno hidrógeno, el anillo de ben-  
15 ceno está, desde luego, insubstituido en las posiciones  
7, 8 y 9 como se ha indicado en la fórmula (I) anterior.  
Como alternativa, el anillo de benceno puede estar bien  
sea mono, di ó tri-substituido como se ha ilustrado median-  
20 te la representación de los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  como al-  
quilo inferior o bien como alcoxi inferior. El término -  
"alquilo inferior" se refiere a una cadena lateral de car-  
bono alifático, univalente que comprende radicales tales  
25 como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu-  
tilo ó t-butilo. El término "alcoxi inferior" se refiere a  
sus derivados de éter de alquilo inferior correspondientes.

30 Según se ha indicado además en la fórmula (I) an-  
terior, la posición 10 del anillo ciclopentano o ciclohe-

1 xano puede estar asimismo substituído o insubstituído.  
Otra substitución aparte de hidrógeno, sin embargo, está  
limitada sólo a los mismos grupos alquilo inferior pre-  
viamente definidos.

5 En conclusión, el anillo de triazola puede per-  
manecer insubstituído o puede estar mono-substituído en  
la posición 3 con una variedad de substituyentes como se  
ha indicado por el símbolo  $R_5$ . Así pues,  $R_5$  puede repre-  
10 sentar un grupo alquilo que contiene de 1 a 15 átomos de  
carbono. Además de los grupos alquilo inferior especifi-  
cos previamente mencionados, este grupo incluye radica-  
les tales como amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo,  
15 decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo y pen-  
tadecilo. Adicionalmente, los varios isómeros ramifica-  
dos y posicionales se pueden incluir mientras que el gru-  
po alquilo sea univalente y no exceda de 15 átomos de car-  
20 bono. El símbolo  $R_5$  puede representar asimismo un grupo  
cicloalquilo univalente que tiene de 3 a 6 átomos de car-  
bono. Ilustrativos de estos grupos son los radicales ci-  
clopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

25 Los éteres de alquilo univalentes también se pueden re-  
presentar por medio del símbolo  $R_5$ . Estas mitades del -  
éter que son de naturaleza alifática y que tienen un con-  
tenido de carbono combinado que varía de 2 a 6 átomos de  
30 carbono, incluyen miembros tales como metoximetilo, meto

---

1 xiisopropilo, metoxiheptilo, etoxietilo, etoxihexilo, pro-  
poxipropilo, propoxiisobutilo, isobutoximetilo, amiloxime-  
tilo, hexiloxietilo e isoheptiloximetilo. Los substitua-  
yentes que se prefieren en la posición 3 del núcleo de  
5 triazola son los radicales alquilo inferior que tienen de  
1 a 4 átomos de carbono, como previamente se ha descrito.

La expresión "sales de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptables" se aplica a cualesquiera sales de  
10 adición de ácido no tóxicas, inorgánicas u orgánicas de  
los compuestos representados por la fórmula (I) anterior.  
Acidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas  
incluyen el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y  
15 fosfórico y las sales de metales ácidos tales como ortofos-  
fato monoácido de sodio y sulfato ácido de potasio.

Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecua-  
das incluyen los ácidos mono, di y tricarbónicos. Estos  
20 ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, glicólico,  
láctico, pirúfico, malónico, succínico, glutárico, fumárico,  
málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, ben-  
zónico, p-hidroxibenzónico, fenilacético, cinámico, salicíli-  
co, 2-fenoxibenzónico y sulfónico tales como ácido metano  
25 sulfónico y ácido 2-hidroxietano sulfónico. Debido al he-  
cho de que las triazolobenzocicloalquiltiadiazinas son ba-  
ses orgánicas relativamente débiles, las sales formadas me-  
diante la adición de ácidos minerales inorgánicos fuertes  
30

---

1 son más fácilmente aisladas y representan las sales prefe-  
ridas de esta invención. Además de la formación de la sal  
los compuestos de base libre de esta invención pueden exis-  
tir en forma bien sea hidratada o substancialmente anhidra.  
5 Hablando en términos generales, las sales de adición de áci-  
do de estos compuestos son materiales cristalinos que son  
solubles en el agua y varios disolventes orgánicos hidrofí-  
licos y en comparación a sus formas de base libre, en gene-  
ral demuestran un punto de fusión más alto y una aumentada  
10 estabilidad química.

Ilustrativos de los compuestos de base específicos  
que se consideran dentro de la fórmula (I) anterior, son

15 10,10a-dihidro-3,7-dimetil-indeno[1,2-e]7-s-triazolo-  
[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

8-etil-10,10a-dihidro-3-propil-indeno[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

20 10,10a-dihidro-3-metil-9-propil-indeno[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

10,10a-dihidro-3,10-dipropil-indeno[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

25 3-t-butil-10,10a-dihidro-7,8-dimetil-indeno[1,2-e]7-  
s-triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

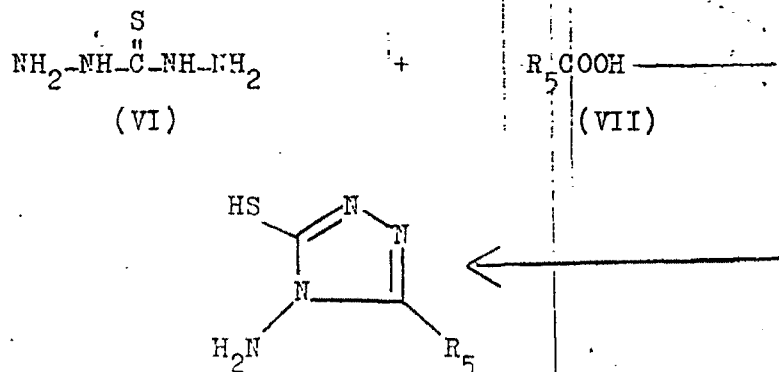
7,8,9-trimetil-10,10a-dihidro-3-isopropil-indeno-  
[1,2-e]7-s-triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

30 10,10a-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-indeno[1,2-e]7-s-

- 1 triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
3-butil-10-etil-10,10a-dihidro-indeno[1,2-e] 7-s-  
triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
7,10-dimetil-10,10a-dihidro-3-isobutil-indeno[1,2-e] 7-  
5 g-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
10,10a-dihidro-3,8,10-trimetil-indeno[1,2-e] 7-s-  
triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
3-etil-11,11a-dihidro-7-metil-10H-nafto[1,2-e] 7-s-  
10 triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
8-butil-11,11a-dihidro-3-metil-10H-nafto[1,2-e] 7-s-  
triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
8,9-dietil-11,11a-dihidro-3-isobutil-10H-nafto[1,2-e] 7-  
15 s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
8-etoxi-11,11a-dihidro-3-propil-10H-nafto[1,2-e] 7-s-  
triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
3-butil-11,11a-dihidro-10-propil-10H-nafto[1,2-e] 7-s-  
20 triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
7,8,10-trietil-11,11a-dihidro-3-isopropil-10H-nafto-  
[1,2-e] 7-s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
11,11a-dihidro-3,8,9,10-tetrametil-10H-nafto[1,2-e] 7-  
25 s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
9,10-dietil-11,11a-dihidro-3-propil-10H-nafto[1,2-e] 7-  
s-triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina,  
3-etil-11,11a-dihidro-7-metoxi-10H-nafto[1,2-e] 7-s-  
30 triazolo[3,4-b] [1,3,4]tiadiazina, y

1 3-butil-11,11a-dihidro-8,10-disisopropil-10H-nafto-  
[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina.

Los materiales de partida usados para la pre-  
paración de los compuestos de la presente invención se  
5 encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar  
mediante un procedimiento específico convencional o bien -  
conocido. Así pues, los 4-amino-4H-1,2,4-triazola-3-tio-  
les de la fórmula (III) anterior, se pueden preparar me-  
10 diante la reacción de la tiocarbhidrazida con un ácido  
carboxílico apropiado ó ácido carboxílico sustituido de  
acuerdo con el esquema de reacción siguiente



en donde  $R_5$  es como previamente se ha definido. En gene-  
25 ral, la tiocarbhidrazida y el ácido carboxílico se ca-  
lientan juntos a temperaturas que varían de aproximada-  
mente 100°C a aproximadamente 160°C en presencia o ausen-  
cia de un disolvente durante un período de aproximadamen-  
30 te una hora a aproximadamente 12 horas. La triazola re-  
sultante se puede recuperar entonces usando métodos con-

1 vencionales conocidos por aquellas personas expertas en  
la técnica.

Las 2-halobenzocicloalcan-1-onas de la fórmula  
(II) son miembros de la clase de 2-halobenzociclopentan-1-  
5 onas y 2-halobenzociclohexan-1-onas. Se hace referencia a  
estos compuestos más adelante por sus nombres triviales co-  
mo 2-halo-1-indanonas y 2-halo-1-tetralonas, respectivamen-  
te. Las 2-halo-1-indanonas y 2-halo-1-tetralonas se en-  
10 cuentran comercialmente disponibles o pueden ser fácilmen-  
te preparadas por medio de la halogenación de las 1-inda-  
nonas correspondientes y tetralonas, que asimismo se en-  
cuentran disponibles en el comercio o son compuestos co-  
15 nocidos. Los agentes de halogenación incluyen bromo, clo-  
ro, bromuro cúprico y cloruro de sulfurilo. Las 2-yodo-1-  
indanonas y 2-yodo-1-tetralonas se preparan mediante un in-  
tercambio de halógeno tratando las 2-cloro ó 2-bromo-1-in-  
danonas y 2-cloro ó 2-bromo-1-tetralonas con yoduro de so-  
20 dio o de potasio en una solución de acetona.

Los compuestos de la presente invención se obtie-  
nen fácilmente mediante la condensación de las varias 2-  
25 halobenzocicloalcan-1-onas de la fórmula (II) con los va-  
rios 4-amino-4H-1,2,4-triazola-3-tioles de la fórmula (III).  
En general, la condensación se logra haciendo reaccionar  
los compuestos a una temperatura elevada. En aquellos -  
casos en que uno o ambos reactivos son líquidos, la con-  
30

---

1        densación se puede lograr mediante una simple mezcla y un  
lentamiento subsecuente. Como alternativa, la reacción -  
tiene lugar en un disolvente inerte adecuado. Los disol-  
2        ventes no-reactivos adecuados incluyen los alcanos inferiores,  
3        cloroformo, dioxano, éter de dietilo, tetrahidro-  
4        furano, pentano, hexano, heptano, benceno y tolueno. Di-  
5        solventes que se prefieren incluyen aquellos alcoholes in-  
6        feriores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono incluyendo  
7        disolventes tales como metanol, etanol, isopropanol, alco-  
8        hol amílico y *n*-hexanol, con etanol que representa el di-  
9        solvente de elección.  
10       

11        La temperatura a la cual tiene lugar la condensa-  
12        ción varía de aproximadamente la temperatura ambiente  
13        hasta aproximadamente 150°C. De preferencia, la condensa-  
14        ción se lleva a cabo a una temperatura que varía de apro-  
15        ximadamente 60°C a aproximadamente 100°C con el fin de ob-  
16        tener máximos rendimientos. Como asunto de conveniencia,  
17        se usa con frecuencia la temperatura de reflujo de la mez-  
18        cla de reacción.  
19       

20        El tiempo de reacción es parcialmente una fun-  
21        ción de la temperatura usada, y parcialmente una función  
22        del grado de impedimento estérico que se encuentre. -  
23        Además, la naturaleza de los varios sustituyentes en la  
24        2-halobenzocicloalcan-1-ona y la triazola puede necesi-  
25        tar ajuste de la reacción. En general, sin embargo, un -  
26       

---

1 tiempo de reacción de aproximadamente una hora a aproxima-  
madamente 12 horas es suficiente para que tenga lugar la  
condensación. De preferencia, la reacción se lleva a ca-  
bo durante aproximadamente una a dos horas con el fin de  
5 reducir al mínimo cualquier degradación térmica que pue-  
da ocurrir.

Los productos deseados de esta invención, por lo  
general, se aislan mediante la concentración de la mezcla  
10 de reacción al vacío para formar un aceite o un residuo  
sólido. Este residuo se puede disolver entonces en un  
solvente orgánico tal como cloroformo o cloruro de etila-  
no y purificar mediante la extracción con una solución al-  
15 calina acuosa, tal como una solución de hidróxido de so-  
dio al 5 ó 10%, con el fin de eliminar las impurezas y  
cualesquiera materiales de partida no reaccionados. El  
extracto orgánico que permanece se lava, seca y concen-  
20 tra para obtener el producto deseado como un material  
crudo. Estos productos crudos se pueden purificar adicio-  
nalmente de una manera convencional mediante la recrista-  
lización a partir de disolventes ordinarios y mezclas de  
25 disolventes incluyendo metanol, etanol, acetato de etilo,  
cloruro de metileno, hexano y pentano. Las sales de adi-  
ción de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden pre-  
parar mediante la recrystalización de los compuestos de  
30 base de un disolvente acidificado, como por ejemplo, una

1 solución etanólica de cloruro de hidrógeno.

Los compuestos de esta invención y sus sales de  
adición de ácido no-tóxicas, farmacéuticamente aceptables  
tienen útiles propiedades farmacodinámicas. Estos compues-  
5 tos debilitan de manera selectiva los déficits motrices ex-  
trapiramidales inducidos por la reserpina o catalepsia in-  
ducida en los animales de experimento. Así pues, los com-  
puestos de la presente son útiles como antidepresivos,  
10 y antiparkinsonianos y útiles para el tratamiento de la  
catalepsia y efectos similares al parkinsonismo resultan-  
tes de la administración de agentes neurolepticos a los  
mamíferos que los necesitan, como por ejemplo ratones, ra-  
15 tas, conejillos de indias, curies, cobayos, perros, gatos,  
vacas, caballos y humanos.

La administración de reserpina a ratones, ra-  
tas, gatos y perros da como resultado disturbios motrices  
20 de origen extrapiramidal a los cuales se hace referencia,  
por lo general, como disturbios catalépticos. Adicional-  
mente, resultan síntomas que se asemejan a aquellos de la  
enfermedad de Parkinson, es decir, acinesia, rigidez y  
25 trémores. Esta respuesta no es uniforme en perros y ga-  
tos, sino que varía bastante desde un trémor moderado y  
ataxia por una parte hasta el colapso semejante al shock  
por otra parte, dependiendo de la dosificación particular  
30 administrada. Además, existe un efecto periférico que

1 se demuestra en los ratones y ratas mediante la parálisis  
del párpado o ptosis, y en los gatos una parálisis de la  
membrana nictitante.

5 La habilidad de los compuestos de esta inven-  
ción para debilitar de manera selectiva la catalepsia in-  
ducida por la reserpina, o déficits motrices, se demues-  
tra por medio de una restauración reproducible de la ac-  
tividad motriz sin la disminución concurrente de los efec-  
10 tos periféricos de la ptosis de la reserpina en ratas y  
ratones.

Para fines farmacéuticos, los compuestos de es-  
ta invención se pueden administrar a animales de sangre  
15 caliente peroral o parenteralmente como ingredientes ac-  
tivos en composiciones unitarias de dosificación homógenas.  
Estas composiciones consisten esencialmente de una  
forma unitaria de dosificación que contiene el ingredien-  
te activo y un portador farmacéutico inerte. Las formas  
20 unitarias de dosificación consideradas por la presente  
invención incluyen tabletas, píldoras revestidas, cápsu-  
las, grageas, pastillas, obleas, polvos elixires, solu-  
ciones líquidas claras, suspensiones, emulsiones, jara-  
25 bes y composiciones parenterales tales como preparacio-  
nes intramusculares, intravenosas o intradérmicas. La  
cantidad de ingrediente activo administrado en estas for-  
30 mas de dosificación puede variar sobre una amplia escala

---

1 dependiendo del modo de administración, el tamaño y peso  
del mamífero particular que se va a tratar y si el trata-  
miento es de naturaleza profiláctica o terapéutica. En  
5 general, las formas unitarias de dosificación contienen  
de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2.0 g de ingre-  
diente activo, administradas de una a cuatro veces al  
día. Una cantidad terapéuticamente efectiva de ingre -  
diente activo comprende de aproximadamente 1 a aproxima-  
10 damente 200 mg/kg de peso de cuerpo por día.

Los excipientes usados en la preparación de las  
composiciones farmacéuticas, son aquellos excipientes que  
son bien conocidos en la técnica de la farmacia. Los ex-  
15 cipientes pueden ser orgánicos o inorgánicos, de naturale-  
za sólida o líquida. Excipientes adecuados incluyen gela-  
tina, lactosa, almidones, estearato de magnesio y petrola-  
to. Excipientes líquidos adecuados incluyen agua y alco-  
20 holes tales como etanol, alcohol benéfico y alcoholes po-  
lietilenos bien sea con o sin la adición de un surfactante  
adecuado. En general, los excipientes líquidos útiles que  
se prefieren, en particular para preparaciones inyecta-  
25 bles, incluyen agua, solución salina, dextrosa y solucio-  
nes de glicol, tales como propileno glicol o una solución  
acuosa de polietileno glicol. Las preparaciones líquidas  
para uso como soluciones inyectables estériles, de ordina-  
30 rio contendrán de aproximadamente 0.5% a aproximadamente  
25% por peso, y de preferencia, de aproximadamente 1% a -

---

1           aproximadamente 10% por peso, de ingrediente activo en so-  
lución.

5           Un método de administración para los compuestos  
de la presente invención que se prefiere, es per se, bien sea en forma de dosificación sólida tal como una ta-  
bleta o cápsula, o en forma líquida tal como un elixir,  
10           suspensión, emulsión o jarabe oral. Las tabletas que  
contienen el ingrediente activo se mezclan con un diluyen-  
te inerte convencional tal como lactosa en presencia de  
un agente de desintegración, por ejemplo almidón de maíz,  
y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.  
15           Estas tabletas, si se desea, pueden estar provistas con  
revestimientos entéricos haciendo uso de métodos conoci-  
dos por aquellos expertos en la técnica como por ejemplo,  
el uso de ftalato acetato de celulosa. De manera similar,  
20           las cápsulas de gelatina ya sea suave o dura pueden conte-  
ner un compuesto de la fórmula (I), con o sin excipientes  
adicionales y se pueden preparar mediante métodos conven-  
cionales. Además, si se desea, estas cápsulas pueden con-  
25           tener, convenientemente, de aproximadamente 25 a 500 mg  
de ingrediente activo. Otras composiciones menos preferi-  
das para administración oral, incluyen soluciones, suspen-  
siones, emulsiones o jarabes acuosos. De ordinario, el  
30           ingrediente activo comprende de aproximadamente 0.5% a  
aproximadamente 10% por peso en estas composiciones. El

---

1 portador farmacéutico, por lo general, es de naturaleza  
acuosa, por ejemplo agua aromática, un jarabe base de -  
azúcar o un mucílago farmacéutico. Para compuestos in-  
solubles, se pueden añadir asimismo agentes de suspen-  
5 sión, así como agentes para controlar la viscosidad, co-  
mo por ejemplo, silicato de magnesio aluminio o carboxi-  
metilcelulosa. Se pueden añadir también, amortiguado-  
res, preservativos, agentes emulsificantes y otros exci-  
10 pientes conocidos en la técnica.

Para una administración parenteral, por ejemplo  
administración intramuscular, intravenosa o subcutánea, -  
la proporción de ingrediente activo varía de 0.05% a apro-  
15 ximadamente 20% por peso y de preferencia, de aproximada-  
mente 0.1% a aproximadamente 10% por peso de la composi-  
ción líquida. Con el fin de reducir al mínimo o eliminar  
la irritación en el sitio de la inyección, estas composi-  
20 ciones pueden contener un surfactante no-iónico que tenga  
un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de aproximadamente  
12 a aproximadamente 17. La cantidad de surfactante en -  
estas formulaciones varía de aproximadamente 5% a aproxi-  
25 madamente 15% por peso. El surfactante puede ser un sur-  
factante individual que tenga el EHL arriba definido o -  
una mezcla de dos o más componentes que tenga el EHL de -  
seado. Ilustrativos de surfactantes útiles en formulacio-  
30 nes parenterales son la clase de ésteres de ácido graso -  
de polioxietileno sorbitán, como por ejemplo monooleato de

1 sorbitán, y los aductos de alto peso molecular de óxido de  
etileno con una base hidrofóbica formada mediante la con-  
densación de óxido de propileno con propileno glicol. La  
concentración de ingrediente activo contenido en estas di-  
5 versas formas unitarias de dosificación parenteral varía  
sobre una amplia escala y comprende de aproximadamente  
0.05% a aproximadamente 20% por peso de la formulación to-  
tal, consistiendo el resto de componente o componentes de  
10 los excipientes líquidos farmacéuticos previamente men-  
cionados.

La invención descrita en la presente se ilustra  
de manera particular por medio de los ejemplos específi-  
15 cos siguientes.

EJEMPLO 1

4-amino-5-etil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol

Se añadió tiocarbhidrázida, 212.2 gramos, a  
20 500 ml de ácido propiónico y se calentó a su temperatura  
de reflujo durante aproximadamente 90 minutos. La mez-  
cla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se  
diluyó con éter anhidro. Después de reposar durante la  
25 noche en el refrigerador, el 4-amino-5-etil-4H-1,2,4-  
triazola-3-tiol deseado se filtró, se lavó con éter anhi-  
dro y se secó al aire para proporcionar un producto que  
tenía un p. de f. de 143-6°C.

30

1 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento  
pero substituyendo ácido acético, ácido butírico, ácido  
isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico y ácido  
trimetilacético por el ácido propiónico anterior, da como  
5 resultado la formación de  
4-amino-5-metil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol,  
4-amino-5-propil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol,  
4-amino-5-isopropil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol,  
10 4-amino-5-butil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol,  
4-amino-5-isobutil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol, y  
4-amino-5-t-butil-4H-1,2,4-triazola-3-tiol,  
respectivamente.

15

EJEMPLO 2

2-Bromo-5,6-dimetoxindán-1-ona

20

25

30

Se calentó a la ebullición 5,6-dimetoxindán-1-ona, comercialmente obtenible, 38.4 gramos, contenidos en 250 ml de cloroformo y 50 ml de acetato de etilo. Una mezcla de 98.3 gramos de bromuro cúprico y 50 ml de acetato de etilo se añadió y calentó para mantener la eliminación de bromuro de hidrógeno. Después que todo el bromuro de hidrógeno se hubo despedido, la mezcla se calentó a su temperatura de reflujo durante aproximadamente 15 minutos, se filtró y el filtrado se evaporó a la sequedad al vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de cloruro de metileno, se colocó sobre una columna de Alu-

- 1 mina y se eluyó con cloruro de metileno. El líquido se redujo al vacío a un pequeño volumen, se enfrió y la 2-bromo-5,6-dimetoxiindan-1-ona descada, cuando se lavó y se secó al aire, tuvo un p. de f. de 148-9°C.
- 5 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento, pero substituyendo
- indan-1-ona
- 4-metilindan-1-ona,
- 10 4,5,6-trietilindan-1-ona,
- 3-butyl-5-metilindan-1-ona,
- 5-isopropilindan-1-ona,
- 3-etil-6-propoxiindan-1-ona, y
- 15 5,6-dibutoxiindan-1-ona por la
- 5,6-dimetoxiindan-1-ona anterior, da como resultado la formación de
- 2-bromo-indan-1-ona,
- 20 2-bromo-4-metilindan-1-ona,
- 2-bromo-4,5,6-trietilindan-1-ona,
- 2-bromo-3-butyl-5-metilindan-1-ona,
- 2-bromo-5-isopropilindan-1-ona,
- 25 2-bromo-3-etil-6-propoxiindan-1-ona, y
- 2-bromo-5,6-dibotóxiindan-1-ona,
- respectivamente.

30 Refluyendo las 2-bromoindan-1-onas substituídas obtenidas de esta manera con una solución de yoduro de so

1 dio en acetona, da como resultado la formación de las 2-vo  
doindan-1-onas substituídas correspondientes.

EJEMPLO 3

2-Bromo-4-metil-1-tetralona

5 Se calentaron a la ebullición 32.0 gramos de 4-7c-  
til-1-tetralona comercialmente obtenible, contenida en 250  
ml de cloroformo y 50 ml de acetato de etilo. Una mezcla  
de 98.3 gramos de bromuro cúprico y 50 ml de acetato de  
10 etilo se calentó a su atemperatura de reflujo. Después  
de que todo el bromuro de hidrógeno se hubo despedido,  
la mezcla se mantuvo a su temperatura de reflujo durante  
una hora adicional. La mezcla de reacción se filtró mien  
15 tras estaba caliente, el residuo se lavó con cloroformo  
hirviendo y los filtrados combinados se evaporaron a la  
sequedad al vacío. El residuo se disolvió en un mínimo  
de cloruro de metileno, se colocó sobre una columna de  
20 alúmina y se eluyó con cloruro de metileno. El eluato  
se concentró y se obtuvo el 2-bromo-4-metil-1-tetralona  
deseada como un aceite oscuro.

25 Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento,  
pero substituyendo

1-tetralona,

5-metil-4-propil-1-tetralona,

6,7-dietil-1-tetralona,

30 4,5,6,7-tetrametil-1-tetralona,

1           7-isopropil-1-tetralona,  
          6-t-butil-4-etil-1-tetralona, y  
          4,7-dietil-1-tetralona,  
          por la 4-metil-1-tetralona anterior, da como resultado la  
5           formación de  
          2-bromo-1-tetralona,  
          2-bromo-5-metil-4-propil-1-tetralona,  
          2-bromo-6,7-dietil-1-tetralona,  
10           2-bromo-4,5,6,7-tetrametil-1-tetralona,  
          2-bromo-7-isopropil-1-tetralona,  
          2-bromo-6-t-butil-4-etil-1-tetralona, y  
          2-bromo-4,7-dietil-1-tetralona,  
15           respectivamente.

          Refluyendo las 2-bromo-1-tetralonas substituídas  
          obtenidas de esta manera con una solución de yoduro de so-  
          dio en acetona, dió como resultado la formación de las 2-  
20           yodo-1-tetralonas substituídas correspondientes.

EJEMPLO 4

3-Etil-10,10a-dihidroindeno/1,2-e 7-s-  
triazolo/3,4-b 7/1,3,4/7tiadiazina.

25           Los compuestos 2-bromo-1-indanona, 31.7 gramos, 4-  
          amino-5-etil-1,2,4-triazola-3-tiol, 21.6 gramos, y 500 mili-  
          litros de etanol absoluto se refluieron con agitación duran-  
          te un período de aproximadamente 3.5 horas. Se añadieron -  
30

1 unos cuantos mililitros de cloruro de hidrógeno metanólico  
y la mezcla de reacción se evaporó a la sequedad. El resi-  
duo se disolvió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo  
5 con éter. La solución acuosa se hizo alcalina con una so-  
lución acuosa diluida de hidróxido de sodio y se extrajo  
dos veces con cloruro de metileno. Se combinaron los ex-  
tractos de cloruro de metileno, se secaron sobre sulfato  
de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a la se-  
10 quedad. La 3-etil-10,10a-dihidroindeno[1,2-e]-7-s-triazo-  
lo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina obtenida de esta manera, cru-  
da, se recristalizó a partir de una mezcla de agua-etanol  
para proporcionar 21.4 gramos de un producto que tiene un  
15 p. de f. de 163-4°C.

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento,  
pero substituyendo 2-bromo-5,6-dimetoxi-1-indanona por la  
2-bromo-1-indanona anterior, da como resultado la prepara-  
20 ción de 3-etil-10,10a-dihidro-7,8-dimetoxi-indeno[1,2-e]-7-  
-s-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina que tiene un p. de  
f. de 211.5-212.0°C.

Usando esencialmente el mismo procedimiento, pero  
25 substituyendo las varias 2-bromoindan-1-onas del Ejemplo  
2, da como resultado la formación de los compuestos siguien-  
tes, respectivamente

3-etil-10,10a-dihidro-9-metil-indeno[1,2-e]-7-s-  
30 triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina,

- 1           3,7,8,9-tetraetil-10,10a-dihidroindeno[1,2-e]-7-s-  
          triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina,  
          10-butil-3-etil-10,10a-dihidro-8-metil-indeno[1,2-e]-7-  
          -s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina,  
5           3-etil-10-10a-dihidro-8-isopropil-indeno[1,2-e]-7-s-  
          triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina,  
          3,10-dietil-10,10a-dihidro-7-propoxi-indeno[1,2-e]-7-  
          -s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina, y  
10          7,8-dibutoxi-3-etil-10,10a-dihidroindeno[1,2-e]-7-s-  
          triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina,

EJEMPLO 5

15          3-etil-11,11a-dihidro-10H-nafto[1,2-e]-7-s-triazolo  
          [3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina

20          Los compuestos 2-bromo-1-tetralona, 33.8 gramos, 4-  
          amino-5-etil-1,2,4-triazola-3-tiol, 21.6 gramos, y 500 ml de  
          etanol absoluto, se refluieron con agitación durante  
          aproximadamente 3.5 horas. La mezcla de reacción se  
          evaporó, se enfrió y se diluyó con pentano. El material  
          sólido que se formó tras el reposo, se filtró, se lavó  
25          con pentano, se secó al aire y se coloró en una solución  
          de hidróxido de sodio diluido. Esta mezcla se extrajo  
          dos veces con cloruro de metileno, los extractos orgáni-  
          cos se combinaron, se lavaron una vez con agua y se se-  
30          caron sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución -

1 anhidra se filtró y el filtrado se evaporó al vacío hasta  
un pequeño volumen y se diluyó con pentano. La 3-etil-11,  
11a-dihidro-10H-nafto[1,2-e]7-s-triazolo[3,4-b]7[1,3,4]  
tiadiazina cruda se filtró y se recristalizó de una solu-  
5 ción para proporcionar un producto que tiene un p. f.  
de 130-2°C.

Siguiendo esencialmente el mismo procedimiento,  
pero substituyendo

10 2-bromo-6-metoxi-1-tetralona,  
2-bromo-4-metil-1-tetralona, y  
2-bromo-5-metoxi-1-tetralona

por la 2-bromo-1-tetralona anterior, da como resultado la  
15 formación de los compuestos siguientes, respectivamente

3-etil-11,11a-dihidro-8-metoxi-10H-nafto[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina (p. de F. 125-5°C),

20 3-etil-11,11a-dihidro-10-metil-10H-nafto[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina (p. f. 156-8 °C), y

3-etil-11,11a-dihidro-9-metoxi-10H-nafto[1,2-e]7-s-  
triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina (p. de f. 163-4°C).

Usando esencialmente el mismo procedimiento,  
25 pero substituyendo las varias 2-bromo-1-tetralonas del  
Ejemplo 3, dió como resultado la formación de los compues-  
tos siguientes, respectivamente.

3-etil-11,11a-dihidro-9-metil-10-propil-10H-nafto-  
30 [1,2-e]7-s-triazolo[3,4-b]7[1,3,4]tiadiazina,

1 3,7,8-trietil-11,11a-dihidro-10H-nafto[1,2-e]-7-s-  
triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina,

3-etil-11,11a-dihidro-7,8,9,10-tetrametil-10H-nafto-  
[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina,

5 3-etil-11,11a-dihidro-7-isopropil-10H-nafto[1,2-e]-7-  
-g-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina,

8-t-butil-3,10-dietil-11,11a-dihidro-10H-nafto-  
[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina, y

10 3,7,10-trietil-11,11a-dihidro-10H-nafto[1,2-e]-7-s-  
triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina

EJEMPLO 6

Disminución de la conducta en la catalepsia inducida  
15 por la reserpina

Ratones de raza Swiss Webster que pesaban de 18  
a 25 gramos cada uno, se administraron intravenosamente  
con 2 mg/kg de reserpina. El compuesto de prueba se ad-  
ministró oralmente 60 minutos más tarde. Se hicieron ob-  
servaciones de 15 a 60 minutos después de la administra-  
ción del compuesto de prueba con respecto a la habilidad  
motriz de los ratones. La  $DE_{50}$  oral en los ratones para  
25 la disminución selectiva de los déficits motrices cen-  
tralmente producida por el compuesto 3-etil-10,10a-dihí-  
droindeno[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]-7[1,3,4]tiadiazina  
es aproximadamente igual a 0.1 mg/kg. En el mismo siste-  
30 ma de prueba, la apomorfina, que es conocida como efec-

1           tiva en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tie-  
ne una  $DE_{50}$  de 4.6 mg/kg (P. Castagne y otros, Res. Com-  
mun, Chem. Pathol, Pharmacol. 2, 154 (1971)).

EJEMPLO 7

5           Formulación de una Tableta

La siguiente es una preparación ilustrativa pa-  
ra una tableta

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por Tableta</u>
10	(a) 3-etil-10,10a-dihidroindeno [1,2-e]-7-s-triazolo[3,4-b]- [1,3,4]tiadiazina.	150 mg
	(b) Almidón de trigo y pasta de almidón granulado (10% p/v)	15 mg
15	(c) Lactosa	33.3 mg
	(d) Estearato de magnesio	1.9 mg

La granulación obtenida tras de mezclar la lac-  
tosa, almidón y pasta de almidón granulado se secó, se ta-  
mizó y se mezcló con el ingrediente activo y el estearato  
20 de magnesio. La mezcla se comprimó en tabletas que pesa-  
ban 200 mg cada una.

EJEMPLO 8

25           Preparación de una Cápsula

Una preparación ilustrativa para cápsulas de  
gelatina dura es la siguiente.

	<u>Ingredientes</u>	<u>Por Cápsula</u>
30	(a) 3-etil-11,11a-dihidro-8-metoxi-	

(continúa)

10H-nafto[1,2-e][7-g]-triazolo  
[3,4-b][7[1,3,4]tiadiazina 200 mg

(b) Talco 35 mg

5 Se preparó la formulación haciendo pasar los  
polvos secos tanto de (a) como (b) a través de un tamiz  
de malla fina y mezclándolos bien. Los polvos mezclados  
se llenaron entonces en cápsulas de gelatina dura No. 0  
10 a un llenado neto de 235 mg por cápsula.

Se prepararon cápsulas de gelatina suave de  
una manera similar. Como alternativa, se puede omitir el  
talco y el ingrediente activo llevarse directamente como  
15 una granulación, cartucho o tableta comprimida en el tro-  
quel giratorio o molde de placa en el cual la cápsula de  
gelatina suave se va a formar.

EJEMPLO 9

20 Preparación de Formulación Parenteral

La siguiente emulsión es una composición ilus-  
trativa para una inyección parenteral:

<u>Cada ml. contiene</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
25 50 mg	3-etil-11,11a-dihidro-10H nafto[1,2-e][7-g]-triazolo [3,4-b][7[1,3,4]tiadiazina	1.0 g
100 mg	Monocoleato de polioxietile- no sorbitán	2.0 g
30 0.00064 mg	Cloruro de sodio	0.128 g
	Agua para inyección, c.s.	10 ml.

1 Se preparó la composición parenteral disolviendo  
0.64 gramos de cloruro de sodio en 100 mililitros de agua  
para inyección, mezclando el monooleato de polioxietileno  
sorbitán con la 3-etil-11,11a-dihidro-10H-nafto[1,2-e]-7-g-  
5 triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina, añadiendo una solución  
suficiente del cloruro de sodio en agua al ingrediente ac-  
tivo y monooleato de polioxietileno sorbitán para llevar  
el volumen a 20 ml., sacudiendo la mezcla, y por último pa-  
10 sar la mezcla al autoclave durante 20 minutos a 110°C, a  
una presión de 1 kg/cm<sup>2</sup>m. La composición se puede distri-  
buiren una sola ampollita para uso subsecuente en dosifi-  
caciones múltiples o en grupos de 10 y 20 ampollitas para  
15 una administración de dosificación individual.

EJEMPLO 10

Preparación de un Jarabe Oral

Se preparó un jarabe de dos por ciento por peso  
20 por volumen que contenía 3-etil-10,10a-dihidro-7,8-dimeto-  
xi-indeno[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina  
mediante técnicas farmacéuticas habituales de acuerdo con  
la fórmula siguiente:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Gramos</u>
25	(a) 3-etil-10,10a-dihidro-7,8-dimetoxi- indeno[1,2-e]-7-g-triazolo[3,4-b]- [1,3,4]tiadiazina	2.0
	(b) Sacrosa	33.0
30	(c) Cloroformo	0.25

1

(continúa)

	<u>Ingredientes</u>	<u>Gramos</u>
	(d) Benzoato de sodio	0.4
5	(e) <u>p</u> -Hidroxibenzoato de metilo	0.02
	(f) Vainillina	0.04
	(g) Glicerol	1.5
	(h) Agua purificada, hasta 100.0 mililitros	

10

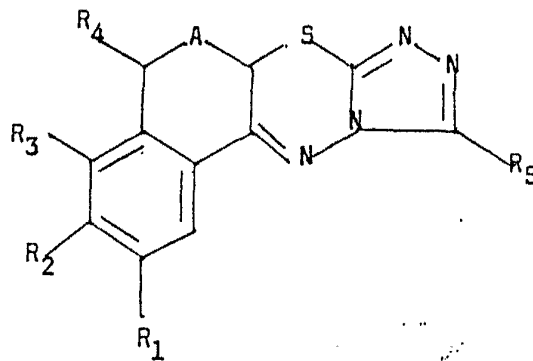
N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Procedimiento para preparar una triazolobenzocicloalquiltiadiazina, que tiene la fórmula:

20



25

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se eligen cada uno del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_4$  se elige del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de

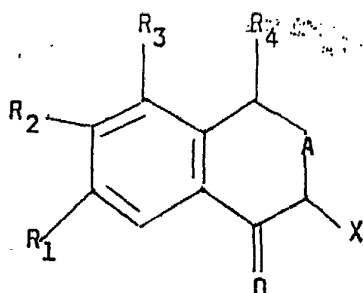
30

1

carbono- A es un enlace sigma o el radical metileno; R<sub>5</sub> es alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar una 2-halobenzocicloalcan-1-ona que tiene la fórmula:

5

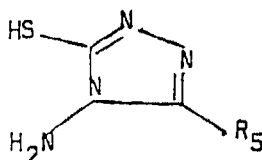
10



15

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y A son como arriba se ha definido y X es halógeno elegido del grupo que consiste de cloro, bromo y yodo; con un 4-amino-4H-1, 2, 4-triazola-3-tiol que tiene la fórmula:

20

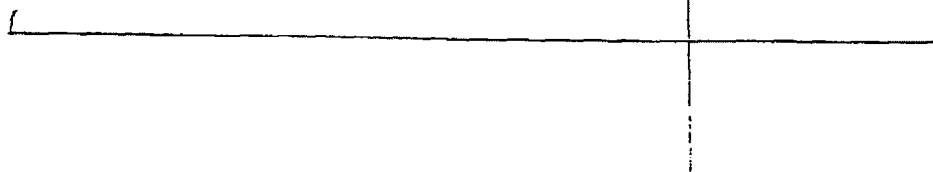


25

en donde R<sub>5</sub> es como arriba se ha definido; hacer reaccionar la cetona y la triazola a una temperatura que varía de la temperatura ambiente hasta 150°C y durante un período de tiempo que varía de una a doce horas.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque A es un enlace sigma.

30



1

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque A es un radical metileno.

5

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 3-etil-10,10a-dihidroindeno-[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina.

10

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 3-etil-11,11a-dihidro-8-metoxi-10H-nafto[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina.

15

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 3-etil-11,11a-dihidro-10H-nafto-[1,2-e]-s-triazolo[3,4-b]-[1,3,4]tiadiazina.

7.- "Procedimiento para preparar una triazolobenzocicloalquiltiadiazina".

20

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de treinta y cinco hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

-5 FEB 1976

CARLOS R. CASAS  
P. P.

25

Fdo: Pedro Matamoros

30