



ESPAÑA

RAN 4008/254-002

(10) ES	(11) NUMERO	(16) A1
(21)	446338	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	16 MAR. 1976	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
1799/73	8-2-73	SUIZA
354/74	11-1-74	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D	española nº 422.992

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTRIA-ZOLODIACEPINA

(71) SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Joseph Hellerbach - Paul Zeller - Dieter Binder -
Otto Hromatka

(73) TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

(74) REPRESENTANTE

D. JAINE ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

RAN 4008/254-002

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTRIAZOLODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

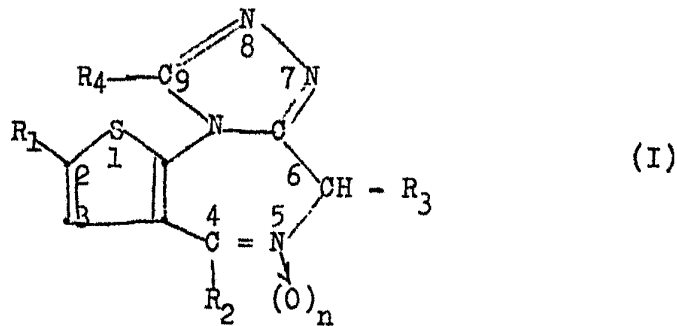
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de diacepina. Más concretamente, el invento se refiere a derivados de tienotriazolodiacepina y a un procedimiento para su preparación.

5.

Los derivados de tienotriazolodiacepina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general

5.



en la que

10. n significa el número 0 ó 1,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro, alquilo, alcanilo o amino,
- R₂ representa un grupo de fenilo, o-trifluorometilfenilo, o-halofenilo, o,o'-dihalofenilo u o-nitrofenilo o un grupo de piridilo o tienilo que puede estar substituido junto a la posición que enlaza dicho grupo al anillo diazepínico,
15. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, alcocarbonilo o alcaniloxilo y
20. R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo, alcanilo, hidroxialquilo, mercaptoalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, haloalquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, aralcóxialquilo, cianoalquilo, alcocarbonilalquilo, alcocarbonilaminoalquilo o alquilarboniloxialquilo, un grupo de aminocarboniloxialquilo que puede estar dialquilado, un grupo de ciano o un grupo de la fórmula -alquilo-Z, -COO-alquilo-Z o -CO-NH-alquilo-Z en donde Z representa la agrupación -N(R₅)(R₆)
- 25.

5. en la que R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo o hidroxialquilo o bien R_5 y R_6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, monocíclico y saturado, que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,
- y sus sales de adición de ácido.
10. La expresión "alquilo", tal como se utiliza en esta descripción, tomada sola o en combinación tal como en hidroxialquilo, denota un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo terciario y similares. El término "halógeno" denota bromo, cloro, flúor e yodo. El término "alcoxilo" denota un grupo de alquilo que tiene una función de oxígeno substituida tal como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo y similares. El término "alcancilo" denota el radical acílico derivado de un ácido carboxílico alifático saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo y similares. El término "alcanciloxilo" denota un radical de alcancilo que tiene una función de oxígeno substituida tal como, por ejemplo, acetoxilo, propioniloxilo y similares. El término "aralcoxialquilo" denota un grupo de alcoxialquilo en donde un átomo de hidrógeno está substituido por un radical fenílico eventualmente substituido. Ejemplos de grupos de piridilo y tienilo que están
- 15.
- 20.
- 25.

substituidos junto a la posición que enlaza dichos grupos al anillo diazepínico son el 3-metil-2-piridilo y el 3-cloro-2-tienilo respectivamente.

5. Una clase preferida de los derivados de tienotriazolodiacepina proporcionados por este invento comprende aquella en donde R_1 representa un átomo de halógeno, especialmente un átomo de cloro. R_2 representa, de preferencia, un grupo o-halofenilo, o,o'-dihalofenilo o 2-piridilo. Cuando R_2 representa un grupo o-halofenilo se prefieren los grupos o-fluorofenilo y o-clorofenilo. Cuando R_2 representa un grupo o,o'-dihalofenilo, los dos átomos de halógeno son de preferencia idénticos y, en especial, átomos de flúor. R_3 representa, de preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, especialmente un átomo de hidrógeno. R_4 representa, de preferencia, un grupo de alquilo, hidroxialquilo o aminoalquilo, particularmente un grupo de metilo o hidroximetilo. n significa, de preferencia, cero.
- 10.
- 15.

20. Como resultará evidente de cuanto precede, los derivados de tienotriazolodiacepina especialmente preferidos, proporcionados por este invento, son aquellos en donde R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un grupo o-clorofenilo u o-fluorofenilo, R_3 representa un átomo de hidrógeno, R_4 representa un grupo metílico y n equivale a cero.

25. Un compuesto particularmente preferido de la fórmula I es la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina. Otros ejemplos de los compuestos de la fórmula I son:

- 2-etil-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-amino-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
5. 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-5-oxido,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-6-hidroxi-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
6-acetoxi-2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
10. éster etílico del ácido 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-6-carboxílico,
4-(o-clorofenil)-9-metil-2-nitro-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
15. 2-cloro-9-metil-4-(2-piridil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-9-metil-4-(o-nitrofenil)-4H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
20. 2-cloro-9-metil-4-fenil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o-fluorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o,o'-difluorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
25. 9-acetil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
9-tercibutil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

- 9-carbamoil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-
-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
9-aminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
5. 9-carbetoxi-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-cianometil-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metiltiometil-6H-
-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
10. 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-morfolinometil-6H-
-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metoximetil-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-hidroximetil-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
15. 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-dimetilaminometil-6H-
-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
2-cloro-9-clorometil-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,
20. éster etílico del ácido [2-cloro-4-(o-clorofenil)-
-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-il]-
-metil-carbámico,
[2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-
-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-il]-metil-N,N-dimetilcar-
bamato,
25. [2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-
-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-il]-metil-acetato,

éster dimetilaminoetílico del ácido 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-diacepin-9-carboxílico,

5. 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-(1-hidroxietyl)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-yodometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

2-cloro-9-metoximetil-4-(nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

10. éster etílico del ácido[2-cloro-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-il]-carboxílico,

2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-(p-metoxibenciloximetil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

15. 4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

2-cloro-9-dimetilaminometil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina,

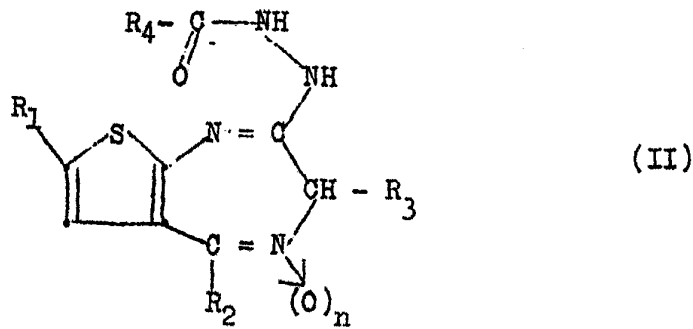
20. 9-metil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina y

2-cloro-9-metil-4-(o-trifluorometilfenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

25. Según el procedimiento proporcionado por este invento, los derivados de tienotriazolodiacepina antes citados, o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido, se preparan

a) ciclizando un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

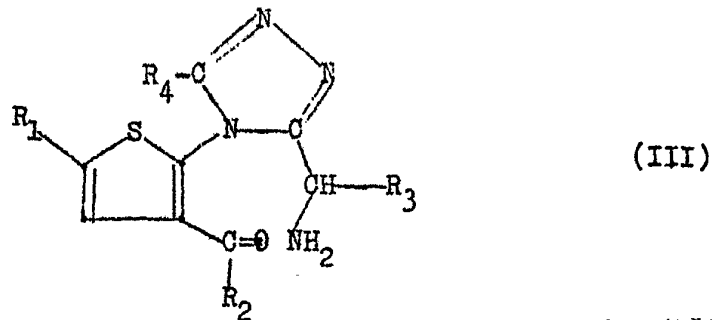
n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes,

10.

o bien

b) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde n tiene un valor de cero, ciclizando un compuesto de la fórmula general

15.



20.

en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado expuesto antes,

o bien

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula I,

25.

en la que R_1 representa un átomo de halógeno o un grupo nitro, halogenando o nitrando un compuesto de la fórmula

I en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno,

o bien

d) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en la que R_4 representa un grupo de alcancilo, oxidando un

5. compuesto de la fórmula I en la que R_4 representa un grupo alfa-hidroxi alquilo,

o bien

e) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en la que R_4 representa un grupo de alquilarboniloxialquilo o aminocarboniloxialquilo, esterificando un compuesto de la fórmula I en donde R_4 representa un grupo hidroxialquilo con un

10. agente de alcanoilación apropiado o con un isocianato,

o bien

f) para la preparación de un compuesto de la fórmula I en la que R_4 representa un grupo de alcoxi alquilo, aralcoxi alquilo o alquiltio alquilo o un grupo de la fórmula -alquilo-Z, en donde Z tiene el significado expuesto anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que comporte un grupo

15. de la fórmula -alquilo-A en lugar de R_4 con un compuesto de la fórmula general BR; en cuya fórmula uno de los símbolos A y

20. B representan un grupo hidroxilo o mercapto o la agrupación -NH- R_5 , en donde R_5 tiene el significado expuesto anteriormente y el otro símbolo representa un átomo o grupo partiente y

25. R representa un grupo de alquilo, con la salvedad de que cuando el símbolo B represente la agrupación -NH- R_5 , R puede representar también un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquílico o R y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno, pueden representar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros monocí-

clico y saturado que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno y siempre que cuando uno de los símbolos A y B represente un grupo de hidroxilo, R puede representar también un grupo de aralquilo,

5. o bien
- g) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que R_4 representa un grupo de alquilcarboniloxialquilo o aminocarboniloxialquilo dialquilado, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de hidroxialquilo, con un derivado reactivo de un ácido de la fórmula general HO-CO-alquilo o HO-CO-N-(alquilo)₂,
10. o bien
- h) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que R_4 representa un grupo de alcoxicarbonilaminoalquilo, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que comporte un grupo de la fórmula -alquilo-K en lugar de R_4 con un compuesto de la fórmula general I-CO-O-alquilo; en cuya fórmula uno de los símbolos K y L representan un grupo amínico y el otro símbolo representa un átomo o grupo partiente.
15. o bien
- i) para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en la que R_4 representa un grupo hidroxialquílico primario, reduciendo un compuesto de la fórmula I, en la que R_4 representa un grupo de alcoxicarbonilo o alcoxicarbolilalquilo,
20. y
25. j) si se desea, convirtiendo un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

Según la realización a) del presente procedimiento

to, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse ciclizando un compuesto correspondiente de la fórmula II:

- La ciclización de un compuesto de la fórmula II se efectúa según métodos de por sí conocidos; por ejemplo, calentando un compuesto de la fórmula II. La temperatura con la que se lleva a cabo la ciclización no es crítica, sin embargo depende del material de partida y de las condiciones utilizadas. La ciclización puede efectuarse a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 300°C. La
5. ciclización puede llevarse a cabo en ausencia de, o, preferentemente, en presencia, de un disolvente orgánico inerte. En caso de que la ciclización se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte, la gama de temperatura preferida se encuentra entre alrededor de 60°C y 180°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de ciclización.
10. Por otra parte, en caso de que la ciclización se lleve a cabo en ausencia de disolvente, la gama de temperatura preferida está comprendida entre unos 200°C y 260°C. Los disolventes orgánicos inertes apropiados son, por ejemplo, los hidrocarburos como el tolueno, el xileno y similares, los hidrocarburos halogenados tales como el clorobenceno y similares, los éteres como el tetrahidrofurano, el dioxano, el dietilenglicol, el éter de dimetilo, el éter dietílico de dietilenglicol y similares, las amidas como la triamida del ácido hexametilfosfórico, la dimetilformamida y similares, el sulfóxido de dimetilo y, especialmente, los alcoholes como el metanol, el etanol, el 1-propanol, el 2-propanol, el 1-butanol, el 2-butanol, el ciclohexanol y similares. La duración de la
15. ciclización depende, como es lógico, de la temperatura que
- 20.
- 25.

- se utilice y de sí se halla presente un disolvente y se encuentra comprendida entre unos pocos minutos y 48 horas. En ausencia de disolvente la reacción se efectúa, de preferencia, en unos pocos minutos. En presencia de disolvente el tiempo de duración se encuentra comprendido, de preferencia, entre 1 y 24 horas.
- 5.
- Los compuestos de la fórmula II no precisan y no pueden, en todos los casos, utilizarse en forma aislada debido a que, con frecuencia, ciclizan de forma espontánea bajo las condiciones utilizadas para su preparación.
- 10.
- Según la realización b) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde n tiene valor cero, se preparan ciclizando un compuesto de la fórmula III.
- La ciclización de un compuesto de la fórmula III se lleva a cabo, asimismo, según métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, esta ciclización puede llevarse a cabo calentando un compuesto de la fórmula III en un medio orgánico; en muchos casos es deseable la presencia de un ácido para obtener rendimientos satisfactorios. Así pues, la ciclización puede llevarse a cabo, por ejemplo, calentando un compuesto de la fórmula III hasta ebullición bajo reflujo durante varias horas en una solución de un ácido carboxílico alifático tal como el ácido fórmico o el ácido acético en un alcohol tal como el etanol o el n-propanol, o durante un periodo de tiempo relativamente corto (de unos 5 minutos a media hora) en un ácido carboxílico alifático tal como el ácido acético, el ácido isobutírico o el ácido pivalico.
- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos de la fórmula III no precisan y no pueden, en todos los casos, utilizarse en forma aislada ya

que éstos, con frecuencia, ciclizan de forma espontánea bajo las condiciones utilizadas para su preparación.

- Según la realización c) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde R_1 representa un átomo de halógeno o un grupo nitro, pueden prepararse halogenando o nitrando un compuesto correspondiente en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno.
- 5.

- La halogenación se lleva a cabo siguiendo uno de los métodos de halogenación convencional en la química del ~~tiófenos~~ por ejemplo, utilizando cloro, bromo o yodo elementales, cloruro de sulfurilo, etc., rigiéndose las condiciones fundamentalmente por la naturaleza del agente de halogenación utilizado. La cloración puede llevarse a cabo utilizando cloro elemental, por ejemplo en cloroformo/piridina o nitrobenzeno, de conveniencia a la temperatura del ambiente. La bromación puede efectuarse utilizando bromo elemental por ejemplo en cloroformo, a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición en reflujo. La yodación utilizando yodo elemental puede llevarse a cabo, por ejemplo, en cloroformo y en presencia de óxido mercurico a la temperatura del ambiente. La cloración utilizando cloruro de sulfurilo puede llevarse a cabo, por ejemplo, en cloroformo o ácido acético glacial a la temperatura del ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

La nitración se lleva a cabo en la forma usual; por ejemplo, utilizando ácido nítrico o un nitrato alcalino en presencia de ácido sulfúrico. Así pues, por ejemplo, la nitración puede efectuarse disolviendo el material de parti-

da en ácido sulfúrico concentrado y tratando lentamente la solución así obtenida con una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. Por lo general la nitración se lleva a cabo, de preferencia, a baja temperatura,

5. por ejemplo a una temperatura comprendida entre unos -10°C y unos $+10^{\circ}\text{C}$.

Según la realización d) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alcanolio, se preparan oxidando un compuesto corres-

10. pondiente de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alfa-hidroxi-alquilo, siguiendo cualquiera de los métodos de oxidación que son comunes en la química del tiofeno. Los agentes de oxidación preferidos son las carboimidias tales como la dicitclohexilcarbodiimida y similares o sulfóxido de dimetilo o el aducto de piridina/trióxido de azufre en sulfóxido de dimetilo. Estas oxidaciones se llevan a cabo en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina. En calidad de agente de oxidación puede utilizarse también óxido de plata, en cuyo caso éste se utiliza, de preferencia, en un disolvente inerte miscible en agua tal como un alcohol o acetona. Todavía la oxidación puede llevarse a cabo en tolueno absoluto utilizando trióxido de cromo en grafito o dióxido de manganeso. Todas las oxidaciones precedentes, con la excepción de las que utilizan trióxido de cromo y dióxido de manganeso, se llevan a cabo, de preferencia, a la temperatura del ambiente o a una temperatura ligeramente superior o inferior a la temperatura del ambiente. Cuando la oxidación se efectúa utilizando trióxido de cromo o dióxido de manganeso se calienta, ventajosamente, la mezcla de oxidación
- 15.
- 20.
- 25.

hasta la temperatura de reflujo.

- Según la realización e) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alquilcarboniloxialquilo o aminocarboniloxialquilo, se preparan esterificando un compuesto correspondiente de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de hidroxialquilo, con un agente alcancilante apropiado o un isocianato, siguiendo métodos de por sí conocidos. La esterificación con un agente alcancilante puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto hidroxisustituido con un haluro de ácido o anhídrido de ácido en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base orgánica tal como piridina o trietilamina. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos como el benceno o el tolueno, los hidrocarburos halogenados como el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el cloruro de metileno o un exceso de la base orgánica. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 80°C, de preferencia entre la temperatura ambiente y alrededor de 60°C. La esterificación con un isocianato se lleva a cabo, de preferencia, en un disolvente inerte a la temperatura del ambiente y a una temperatura ligeramente superior o inferior a la temperatura del ambiente. Los disolventes apropiados para este aspecto son, por ejemplo, el benceno, el cloruro de metileno, el éter, el dioxano y similares.

- Según la realización f) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alcoxialquilo, aralcoxialquilo o alquiltioalquilo o un grupo de la fórmula -alquilo-Z donde Z tiene el sig-

- nificado expuesto anteriormente, se preparan haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que comporta un grupo de la fórmula -alquilo-A en lugar de R_4 con un compuesto de la fórmula BR. Uno de los símbolos A y B representa un grupo hidroxilo o mercapto o la agrupación $-NH-R_5$, en donde R_5 tiene el significado expuesto anteriormente y el otro símbolo representa un átomo o grupo partiente, de preferencia un átomo de halógeno (especialmente un átomo de cloro) o un grupo de éster reactivo (por ejemplo un grupo de éster de ácido metansulfónico).
5. R representa un grupo alquílico o, cuando B representa la agrupación $-NH-R_5$, R puede representar también un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxialquilo o R y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno, pueden representar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros monocíclico y saturado que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno o, cuando uno de los símbolos A y B representa un grupo hidroxílico, R puede representar también un grupo aralquílico. Cuando uno de los símbolos A y B representa un grupo hidroxilo o mercapto se toman en consideración los métodos de por sí conocidos para la formación de un éter o de la función tioéter.
- 10.
- 15.
- 20.

- La preparación de un tioéter (un compuesto de la fórmula I donde R_4 representa un grupo de alquiltioalquilo) puede llevarse a cabo, por ejemplo, convirtiendo un compuesto correspondiente de la fórmula I, donde R_4 representa un grupo de hidroxialquilo, en el éster de ácido metansulfónico y haciendo reaccionar este éster con un tioalcohol o un mercapto correspondiente. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente apropiado, tal como dimetilforma-
- 25.

mida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 100°C, de preferencia a 50°C.

5. Cuando B representa la agrupación $-NH-R_5$ y R representa un grupo alquílico o tiene cualquiera de los significados adicionales indicados previamente, la reacción consiste en la formación de compuestos aminoalquil-substituidos. Este aspecto del procedimiento puede llevarse a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, un compuesto de
10. la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo hidroxialquílico, puede convertirse en el éster de ácido metansulfónico y este éster puede hacerse reaccionar con una amina de la fórmula general HNR_5R_6 , en donde R_5 y R_6 tienen el significado indicado anteriormente. La reacción se lleva a cabo en forma de por sí conocida, de preferencia en presencia de un disolvente orgánico inerte apropiado tal como dimetilformamida o un alcohol como el metanol o el etanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, de preferencia a 0-5°C.
- 15.

20. Según la realización g) del presente procedimiento, los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alquilcarboniloxialquilo o aminocarboniloxialquilo dialquilado se preparan haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula I, donde R_4 representa grupo hidroxialquílico, con un derivado reactivo de un ácido de la fórmula general $HO-CO$ -alquilo o $HO-CO-N$ (alquilo)₂.
25. Ejemplos de derivados reactivos de los ácidos antes citados son los halogenuros, especialmente los cloruros, así como los anhídridos de los ácidos de la fórmula general $HO-CO$ -alquilo.

La acetilación del grupo hidroxialquílico, designado con R_4 , se lleva a cabo en forma de por sí conocida; por ejemplo, disolviendo el compuesto en un disolvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo piridina), tratando la solución con un anhídrido apropiado y dejando reposar luego la mezcla durante algún tiempo a la temperatura del ambiente o a una temperatura ligeramente superior.

La formación de un grupo de aminocarboniloxialquilo dialquilado se efectúa en forma de por sí conocida. Por ejemplo, ésta puede llevarse a cabo convirtiendo un compuesto hidroxialquil-substituido en un alcoholato en presencia de un disolvente apropiado tal como dioxano, tratando este alcoholato con un cloruro de N,N-dialquilcarbamoilo y calentando luego la mezcla durante un corto período de tiempo.

Según la realización h) del presente procedimiento, el compuesto de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo de alcóxicarbonilaminoalquilo, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que comporte un grupo de la fórmula alquilo-K en lugar de R_4 , con un compuesto de la fórmula general, L-CO-O-alquilo. Uno de los símbolos K y L representa un grupo amínico y el otro símbolo representa un átomo o grupo partiente de la clase antes citada.

El grupo de alcóxicarbonilaminoalquilo puede formarse en forma de por sí conocida; por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto hidroxialquil-substituido con un éster alquílico de ácido clorofórmico en presencia de un disolvente inerte apropiado, tal como dioxano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a la temperatura del ambiente.

Según la realización i) del presente procedimiento,

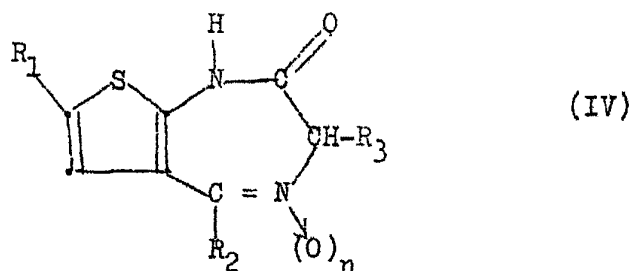
los compuestos de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo hidroxialquílico primario, se preparan reduciendo un compuesto correspondiente de la fórmula I, donde R_4 representa un grupo de alcóxicarbonilo o alcóxicarbonilalquilo.

5. La reducción se lleva a cabo en forma de por sí conocida, de preferencia mediante tratamiento con un hidruro complejo tal como el hidruro de litio-aluminio.

- Los compuestos de la fórmula I puede convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento con ácidos ~~inorgánicos~~ u orgánicos. Se prefieren las sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Ejemplos de ácidos que forman sales aceptables en farmacia son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maléico, el ácido ascórbico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc.
10. ~~inorgánicos~~ u orgánicos. Se prefieren las sales de adición de ácido aceptables en farmacia. Ejemplos de ácidos que forman sales aceptables en farmacia son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido maléico, el ácido ascórbico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc.
15. do maléico, el ácido ascórbico, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc.

- Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse a partir de los derivados de tienodiacepina correspondientes de la fórmula general
20. rrespondientes de la fórmula general

25.

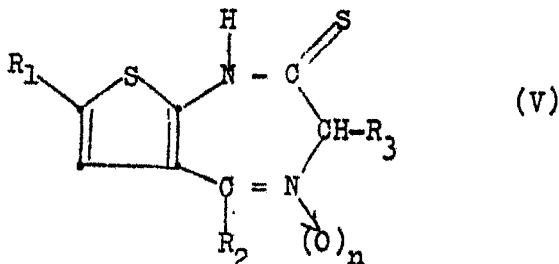


en la que

n , R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado indicado antes.

En una primera etapa, se hace reaccionar un derivado de tiodiacepina de la fórmula IV con un sulfuro tal como el pentasulfuro de fósforo para obtener una tiona de la fórmula general

5.



10.

en la que

n , R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes.

En esta reacción el sulfuro se utiliza, de preferencia, en exceso. La reacción se lleva a cabo, ventajosamente, en un disolvente orgánico inerte, tal como piridina, xileno y similares, a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a la temperatura de reflujo. La piridina es un disolvente preferido para esta reacción.

20.

Luego se hace reaccionar una tiona de la fórmula V con una hidrazida de ácido orgánico de la fórmula general



en la que

25.

R_4 tiene el significado expuesto anteriormente,

para obtener un compuesto de la fórmula II. La reacción de

- una tiona de la fórmula V con una hidrazida de ácido de la fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol como el metanol, etanol, 1- o 2-propanol, 1- o 2-butanol y similares a una temperatura comprendida entre unos 60°C y 120°C, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. En un procedimiento preferido, la hidrazida de ácido se utiliza en una cantidad de 2 a 5 veces superior a la cantidad requerida en teoría. La duración de la reacción depende de la temperatura de la reacción y está comprendida entre unos pocos minutos y 48 horas, de preferencia entre alrededor de 1 y 24 horas. El producto bruto así obtenido está constituido, fundamentalmente, por el compuesto deseado de la fórmula II y por el compuesto ya ciclizado de la fórmula I. Esta mezcla puede separarse en base a la diferente solubilidad de estos compuestos en disolventes orgánicos como son el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el acetato de etilo y similares. Después de proceder a la separación en la forma antes expuesta, el compuesto de la fórmula II puede convertirse en el compuesto de la fórmula I. Según un método más simplificado, la mezcla de los compuestos de las fórmulas I y II puede convertirse en un compuesto uniforme de la fórmula I mediante calentamiento en la forma anteriormente descrita. La reacción de una tiona de la fórmula V con una hidrazida de ácido de la fórmula VI se lleva a cabo, de preferencia, mientras que se hace pasar un gas inerte, de preferencia nitrógeno, a través de la mezcla reaccional, de modo que se separe de forma continua el sulfuro de hidrógeno que se forma.

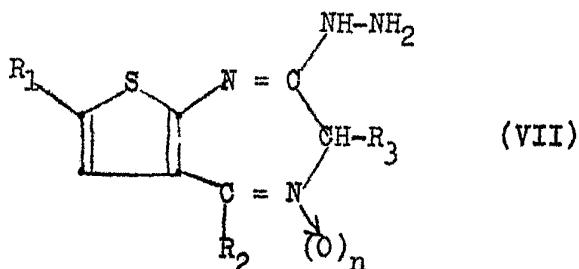
Las hidrazidas de ácido de la fórmula VI son com-

puestos conocidos o pueden prepararse facilmente de modo análogo al de los compuestos conocidos, por ejemplo calentando un éster de la fórmula R_4 -COO-alquilo hasta reflujo con hidrato de hidrazina (por ejemplo en metanol).

5. Los derivados de tienodiacepina de la fórmula IV son también compuestos conocidos o pueden prepararse facilmente de modo análogo al de los compuestos conocidos. Así pues, éstos pueden prepararse, por ejemplo, a partir de 2-amino-3-benzoil-tiofeno mediante reacción con un haluro de ácido alfa-halocarboxílico, tal como cloruro de cloroacetilo, tratando el compuesto resultante con amoníaco y ciclización subsiguiente. Cuando se deseen derivados de tienodiacepina de la fórmula IV, donde R_1 y/o R_3 tengan un significado distinto a un átomo de hidrógeno y R_2 tenga un significado distinto a un grupo fenílico, entonces, según sean los sustituyentes deseados, la reacción puede llevarse a cabo utilizando derivados de aminoaroil-tiofeno adecuadamente sustituidos y/o pueden introducirse sustituyentes en una de las etapas subsiguientes siguiendo los métodos generalmente conocidos y/o los sustituyentes pueden convertirse en otros sustituyentes.
- 10.
- 15.
- 20.

Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse, asimismo, a partir de los compuestos de la fórmula general

25.



en la que

n, R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,

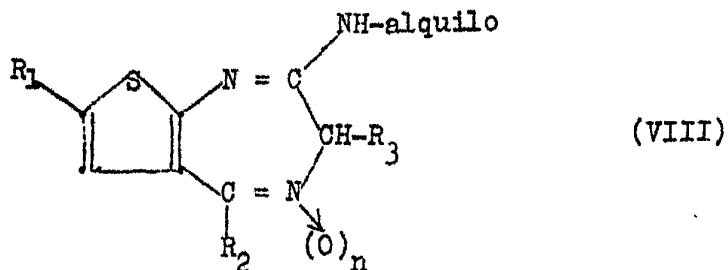
mediante reacción con un ácido carboxílico de la fórmula

5. general R_4 -COOH, en donde R_4 tiene el significado expuesto anteriormente, o con un derivado reactivo de éste. Los derivados reactivos apropiados de los ácidos carboxílicos antes expuestos son, por ejemplo, los ésteres, los anhídridos, los haluros, las amidas, los iminoésteres, las amidinas y los ortoésteres, prefiriéndose de forma especial los ortoésteres.
10. Ejemplos de estos ortoésteres son el éster trimetílico del ácido ortoacético, el éster trietílico del ácido ortoacético, el éster trietílico del ácido ortofórmico, el éster trietílico del ácido ortopropiónico, el éster trietílico del
15. ácido ortobutírico y similares.

- La reacción de un compuesto de la fórmula VII con un ácido carboxílico o con un derivado suyo reactivo se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un disolvente orgánico inerte y de un catalizador de ácido tal como un ácido halohídrico (por ejemplo el ácido clorhídrico), ácido p-toluensulfónico y similares. Los disolventes apropiados son los alcoholes, tales como el metanol, el etanol y similares, los ésteres como el tetrahidrofurano, el éster dietílico y similares, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida y similares.
20. La temperatura no es crítica, pero la reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura comprendida entre unos 30°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a la temperatura de reflujo.
- 25.

Asimismo, los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general

5.



10.

en la que

n, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado expuesto anteriormente,

mediante reacción con una hidrazida de ácido de la fórmula VI. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico

15.

inerte, tal como un alcohol (por ejemplo etanol, propanol, butanol y similares), dimetilformamida, un éter (por ejemplo diglima y metoxietanol) o similares, en presencia de una base fuerte tal como una amina (por ejemplo una amina terciaria como la trietilamina, la metilpiperidina y similares)

20.

a una temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

25.

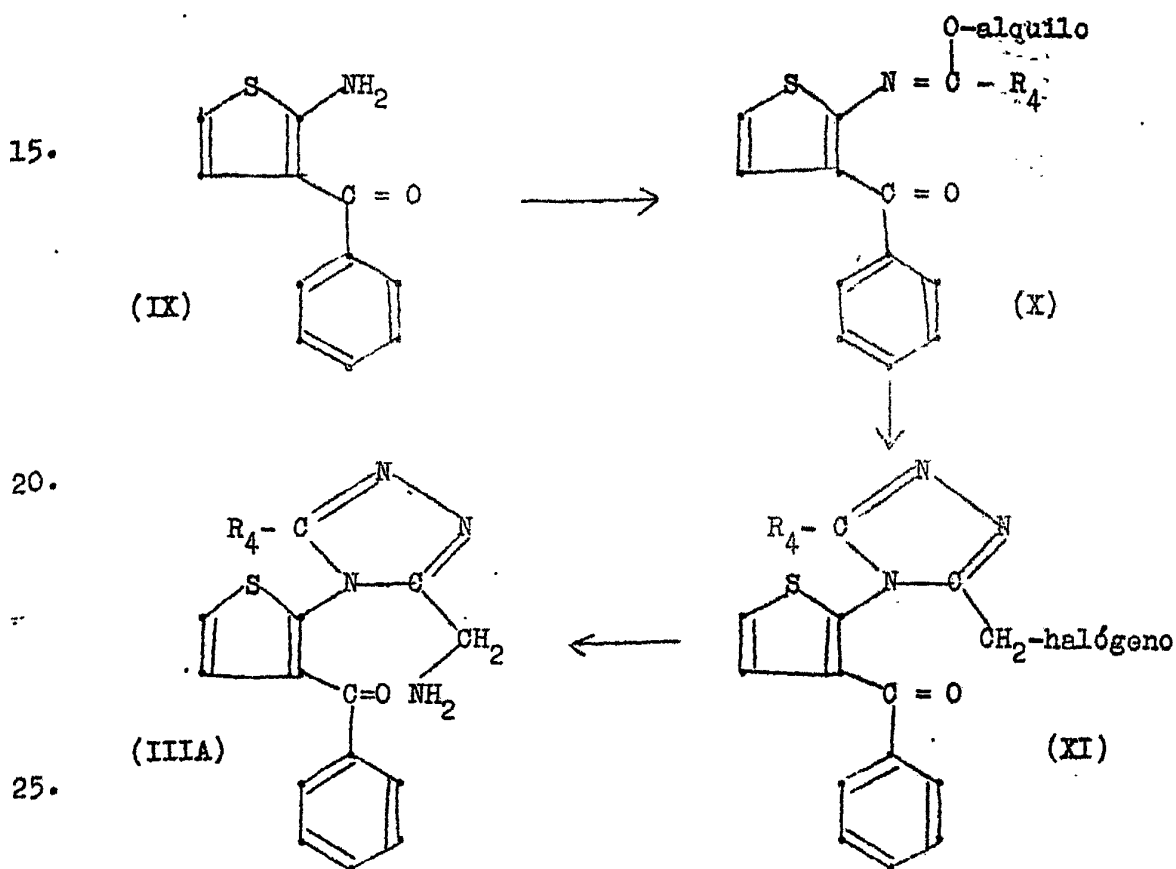
Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse fácilmente a partir de los derivados de tienodiazepina correspondientes de la fórmula IV mediante tratamiento con una alquilamina en presencia de un ácido Lewis, tal como tetracloruro de titanio.

Los compuestos de la fórmula VII pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula VIII

por reacción en forma de por sí conocida con ácido nitroso para obtener un compuesto N-nitroso respectivo. La reacción de este compuesto N-nitroso con hidrazina proporciona un compuesto deseado de la fórmula VII. Los compuestos de la fórmula VII pueden prepararse, asimismo, tratando un compuesto de la fórmula V con hidrazina.

Los materiales de partida de la fórmula III pueden prepararse, de conformidad con el esquema de formulación siguiente, el cual ilustra la preparación de los compuestos de la fórmula III, en donde R_1 y R_3 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, R_2 representa un grupo fenílico y R_4 tiene el significado indicado anteriormente.

Esquema de formulación



- El 2-amino-3-benzoil-tiofeno de la fórmula IX se convierte en un compuesto de la fórmula X mediante tratamiento con un ortoéster de la fórmula general $R_4-C(O\text{-alquilo})_3$, en donde R_4 tiene el significado indicado anteriormente. El tratamiento
5. se lleva a cabo, de conveniencia, en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno y similares y de un catalizador de ácido tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido benzenosulfónico, el ácido p-toluensulfónico y similares. La temperatura no es crítica, pero el tratamiento se lleva a cabo,
10. normalmente, a una temperatura comprendida entre unos 50°C y 160°C. No obstante, este tratamiento también puede efectuarse con una temperatura superior o inferior. Los disolventes apropiados son los hidrocarburos tales como el benceno, el tolueno y similares o puede utilizarse en exceso el ortoéster empleado
15. como el componente de la reacción.

- Luego se hace reaccionar un compuesto de la fórmula X así obtenido con hidracina que se proporciona preferentemente en forma de hidrato de hidracina, en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes apropiados son los alcoholes tales como
20. el metanol, el etanol, el 1-propanol, el 2-propanol y similares. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia entre unos 10°C y unos 30°C. La reacción
25. puede acelerarse mediante la adición de un catalizador de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. A continuación se hace reaccionar el producto bruto así obtenido con un haluro

- alfa-haloacético tal como cloruro de cloroacetilo, bromuro de bromoacetilo y similares en un disolvente orgánico inerte con enfriamiento por hielo o a una temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente para obtener un compuesto de la fórmula XI. Los disolventes apropiados son el cloroformo, el cloruro de metileno, el éter, la dimetilformamida, la piridina, el ácido acético, el ácido monocloroacético o las mezclas de estos disolventes con agua. En caso de que se utilice un disolvente neutro, la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un aceptor de ácido tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, piridina, trietilamina, imidazol, 2-metilimidazol y similares.

15. Luego se trata un compuesto de la fórmula XI con amoníaco o con hexametilentetramina, y el compuesto de la fórmula III resultante puede entonces ciclizarse, sin aislamiento, para obtener el respectivo compuesto de la fórmula I. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula III no necesita aislamiento antes de la ciclización, es decir, la ciclización para obtener un compuesto de la fórmula I puede llevarse a
20. cabo en la mezcla reaccional en la que se prepara el compuesto de la fórmula III sin su aislamiento o sin que se interrumpa la secuencia reaccional. Por ejemplo, puede adicionarse un compuesto de la fórmula XI a amoníaco alcohólico, tal como
25. amoníaco etanólico o metanólico, o bien puede disolverse un compuesto de la fórmula XI en un disolvente orgánico inerte y tratarse con amoníaco líquido o hexametilentetramina, obteniéndose un compuesto de la fórmula III. Los disolventes apropiados para este tratamiento son el cloruro de metileno, el

tetracloruro de carbono, los éteres como el tetrahidrofurano, o el dioxano, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida, los alcoholes como el metanol, el etanol, el 1-propanol, el 2-propanol, el 1-butanol, el 2-butanol y similares. Según la

5. forma antes descrita puede ciclizarse un compuesto de la fórmula III resultante, ya sea en forma bruta o purificada, para obtener un compuesto de la fórmula I.

En el caso de descarse compuestos de la fórmula III en los que R_1 y/o R_3 tengan un significado distinto a un átomo de hidrógeno y R_2 tenga un significado distinto a un grupo fenílico, puede entonces llevarse a cabo la reacción, según sea la naturaleza de los sustituyentes, utilizando compuestos apropiadamente substituidos de la fórmula IX y/o pueden introducirse substituyentes, según los métodos de conocimiento general, en una de las etapas subsiguientes y/o pueden convertirse los substituyentes en otros substituyentes.

10.

15.

Los compuestos de las fórmulas II, III, V, VII, VIII X y XI son nuevos y se entenderá que también forman parte del presente invento.

Los derivados de tienotriazolodiacetina 9-substituidos en forma apropiada, requeridos como materiales de partida para las realizaciones f) a k) del presente procedimiento, pueden obtenerse, mientras queden comprendidos en la fórmula I, según las realizaciones a) a c) del presente invento y de otro modo éstos pueden obtenerse de forma análoga.

20.

25.

Los reactivos correspondientes requeridos para las realizaciones f) a h) del presente procedimiento son conocidos o pueden prepararse en forma de por sí conocida.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición

- de ácido farmacéuticamente aceptables son medicamentos valiosos y pueden utilizarse, por ejemplo, como, anticonvulsivos, sedantes, relajadores de la musculatura, tranquilizantes y ansiolíticos. Así, por ejemplo, el compuesto 2-cloro-4-(o-
5. -clorofenil)-9-metil-6H-tieno-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4] diacepina muestra, en la prueba de la varilla giratoria (ratón una DH_{50} de 0,5 mg/kg p.o.; en la prueba de la chimenea (ratón), una DE_{50} de 1,0 mg/kg p.o. y en la prueba del antipentetrazol (ratón), una $APR_{2,0}$ de 0,03 - 1,0 mg/kg p.o. Estas
10. -pruebas se realizaron siguiendo los métodos corrientes generalmente conocidos.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse, con los procedimientos de conocimiento general, en preparados farmacéuticos (por ejemplo, en pastillas, grageas, supositorios, cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones, etc.)
15. Además de materiales de vehículo usuales, farmacológicamente inertes, como por ejemplo la lactosa, el almidón, el talco, el estearato de magnesio, el agua, los aceites vegetales, los polialquilenglicoles y similares, estos preparados pueden
20. contener también agentes de conservación, estabilizadores, agente humectantes, emulgentes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores u otras materias de utilidad terapéutica. En caso necesario, dichos preparados pueden ser esterilizados o someterse a otras operaciones acostumbradas
25. en la industria farmacéutica. Se entenderá por tanto que el invento incluye dentro de su alcance un preparado farmacéutico que contenga un compuesto de la fórmula I o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia en asocia-

ción con un material de vehículo farmacéutico compatible.

Una unidad apropiada de dosificación farmacéutica puede contener alrededor de 1 a 50 mg de un compuesto según este invento. Las dosis diarias apropiadas para la administración oral a los mamíferos se hallan en la gama de 0,1

5. mg/kg aproximadamente a 30 mg/kg aproximadamente y para la administración parenteral a los mamíferos, una dosis diaria apropiada es la de 0,1 mg/kg aproximadamente a 10 mg/kg aproximadamente. No obstante, estas dosis se ofrecen únicamente a título de ejemplo y la dosificación específica debe ser
10. ajustada en cada caso a las necesidades individuales.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el invento.

EJEMPLO 1.

15. Bajo presión reducida (vacío de chorro de agua) se calientan durante 5 a 7 minutos en un baño de aceite (250°C) 2,5 g de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(o-clorofenil)-3H-tieno[2,3-2]-1,4-diacepina, hasta que ya no se observa desprendimiento de gas. El producto resultante se tritura finamente en un mortero y se hierve varias veces con un total de 400 cc de acetato de etilo. Después de excluir el disolvente, el producto bruto restante se recristaliza en etanol conteniendo carbón activo, lo que da 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]²-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en forma de cristales de color crema y punto de fusión
- 20.
25. 205-206°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

Se calienta en reflujo durante 30 minutos, 3,1 g

- (0,01 mol) de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona con 2,45 g de pentasulfuro de fósforo en 100 cc de piridina absoluta, mientras se hace pasar por la solución nitrógeno seco. Se separa la solución
5. en una columna de 35 cm de longitud y 3,5 cm de diámetro, cargada con 100 g de gel de sílice [(de 0,05 a 0,2 mm) (Merck)]. La separación se sigue por cromatografía de capa fina (eluyente: benceno/etanol 9:2). Se interrumpe la elución al aparecer la impureza, que fluye mucho más despacio. Ex-
10. ~~eluyendo~~ el disolvente en vacío, cristaliza inmediatamente en forma de cristales amarillos la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona, de punto de fusión 223-225°C. Esta tiona no se purifica ulteriormente antes de utilizarse en la etapa siguiente.
15. 3,3 g (0,01 mol) de la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona se calientan en reflujo durante 30 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno con 2,5 g de hidracida de ácido acético y 150 cc de n-butanol. Luego se excluye el disolvente en vacío, se trata el residuo con 200 cc de acetato de etilo y se sacude
20. por tres veces con 200 cc cada vez de agua. Se separa por filtración, bajo vacío, el material de partida precipitado y se combina con la fase de acetato de etilo. Después de concentrar la solución hasta 50 cc, se deja cristalizar el
25. producto. A continuación se filtra el producto bajo vacío y se vuelve a recrystalizar en acetato de etilo conteniendo carbón activo, con lo que se obtiene 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(o-clorofenil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina, en forma de cristales anaranjados, de punto de fusión 211-213°C.

EJEMPLO 2.

- Bajo atmósfera de nitrógeno, se calientan en reflujo durante cuatro horas 7,5 g (0,029 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona con 6,4 g
5. (0,087 moles) de acetilhidracina en 500 cc de n-butanol. La solución toma al principio color pardorrojizo obscuro (30 minutos), pero con el curso del tiempo se vuelve notablemente más clara. Se evapora el disolvente en vacío, se recoge el residuo en 150 cc de cloruro de metileno y se extrae en
10. porciones con un total de 1 litro de ácido clorhídrico 1-N. Luego se añade éter suficiente para que la fase orgánica quede en la superficie y se vuelve a extraer la mezcla con un total de 1 litro de ácido clorhídrico 1-N. Se neutraliza la fase con bicarbonato sódico y se la sacude por tres veces
25. con cloruro de metileno. Se seca a continuación la fase orgánica sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se trata el residuo con acetato de etilo y se hace cristalizar. Después de digerir con acetato de etilo se filtra la solución bajo vacío y se recristaliza en acetato de etilo
20. conteniendo carbón activo, lo que proporciona 9-metil-4-fenil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 224-226°C.

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. Se calientan en reflujo, durante 35 minutos, 12,1 g (0,05 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona con 12,2 g (0,055 moles) de pentasulfuro de fósforo en 400 cc de piridina absoluta, mientras se hace pa-

- sar nitrógeno seco por la solución. Se concentra ésta hasta 200 cc y se separa la mezcla en una columna de 70 cm de longitud y 3,5 cm de diámetro, cargada con 250 g de gel de sílice [de 0,05 a 0,2 mm. (Merck)]. Concentrando luego la solución en vacío, se obtiene inmediatamente 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 208-210°C. El producto es lo suficientemente puro para ser utilizado en el procedimiento.

EJEMPLO 3.

10. Bajo atmósfera de nitrógeno, se calientan en reflujo durante 4 horas 1,5 g (0,00582 moles) de 1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona con 1,3 g (0,0175 moles) de acetilhidracina en 120 cc de etanol absoluto. Se evapora el disolvente y los cristales obtenidos se sacuden con agua en el embudo separador. Después de filtrar bajo vacío, se recristaliza el producto en acetato de etilo conteniendo carbón activo, lo que da cristales incoloros de 2-(2-acetilhidracino)-5-fenil-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepína, de punto de fusión 194-196°C (conversión).

EJEMPLO 4.

25. Bajo atmósfera de nitrógeno, se calientan en reflujo, durante 5 horas, 0,2 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona con 0,2 g de hidracida de ácido acético en 30 cc de n-butanol. Después de evaporar el disolvente, se recoge el producto en cloruro de metileno y se le extrae varias veces con ácido clorhídrico 1-N, para lo cual se trata con éter, en porciones, la fase orgánica de modo que ésta quede en la

- superficie del embudo separador. Después de neutralizar la fase acuosa con bicarbonato sódico, se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se evapora el disolvente después de secado sobre sulfato sódico y se hace una pasta con el residuo y acetato de etilo. Los cristales resultantes se recristalizan en acetato de etilo conteniendo carbón activo, lo que proporciona cristales incoloros de 2-cloro-9-metil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-diacepina, de punto de fusión 210-212°C.
- 5.
10. El material de partida puede prepararse como sigue:
- Se calienta en reflujo 1 g (0,0327 moles) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona con 0,8 g de pentasulfuro de fósforo en 30 cc de piridina absoluta, mientras se hace pasar nitrógeno por la solución. Se separa la mezcla en una columna (3 cm de diámetro) cargada con 50 g de gel de sílice [(de 0,05 a 0,2 mm) (Merok)] (el producto emigra hacia la parte frontal, mientras que las impurezas fluyen sólo lentamente). Después de concentrar en vacío la solución piridínica, se trata el residuo con cloruro de metileno y se hace cristalizar. Después de completarse la cristalización en un refrigerador, se filtra la mezcla bajo vacío y se lava con un poco de cloruro de metileno enfriado por hielo. La recristalización en metanol absoluto proporciona 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 213-215°C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 5.

Se disuelven en 2 litros de acetona 225 g (0,72 mo-

- les) de 2-cloroacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno y se añaden 118 g de yoduro sódico. Se calienta la solución en reflujo durante una hora y media, lo que hace que pronto se precipite cloruro sódico. Se evapora la mezcla, se la
5. trata con 3 litros de cloruro de metileno y se la recubre, en un reactor de 10 litros, con 3 litros de amoniaco acuoso concentrado. A continuación se agita la mezcla durante 48 horas de modo que las fases no se entreveren. Terminada la reacción, se separan las fases, se extrae la fase acuosa
10. dos veces más con 300 cc cada vez de cloruro de metileno y se lava la fase orgánica con agua por tres veces. Luego se evapora la fase de cloruro de metileno y se la hace cristalizar. La torta de cristales se trata con 200 cc de cloruro de metileno y se hierve con agitación. Después de dejar el
15. producto por una noche en un refrigerador para que cristalice, de filtrarlo bajo vacío y de lavarlo con cloruro de metileno enfriado por hielo, se obtiene 2-aminoacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno, de punto de fusión 156-158°C.
20. 150 g (0,51 moles) del 2-aminoacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno se disuelven en 2,5 litros de etanol absoluto y se añaden a la solución 250 cc de ácido acético glacial. Se calienta la solución en reflujo, al tiempo que se agita, hasta que, a juzgar por la cromatografía de capa fina (eluyente:éter), la reacción está terminada (al cabo de
25. unas 5 horas). Se excluye entonces el disolvente bajo vacío y se recoge el producto en 2 litros de cloruro de metileno. Se sacude la solución de cloruro de metileno con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico, se la lava con agua y se evapora. Se hace cristalizar el producto, se le trata

- con 150 cc de cloruro de metileno, se le hierve y se le deja que cristalice en un refrigerador. Después de filtrar bajo vacío y de digerir con cloruro de metileno enfriado por hielo, se obtiene 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona muy pura, en forma de cristales de color amarillo claro y punto de fusión de 221-223°C.

EJEMPLO 6.

- Se disuelven 3,0 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona en 50 cc de éter dimetílico de dietilenglicol a 80°C, se trata con 4,2 g de pentasulfuro de fósforo y 3 g de bicarbonato sódico finamente triturado y se calienta durante 15 minutos a 80-85°C. Luego se evapora la mezcla bajo vacío y se recoge en 60 cc de butanol. Se adicionan 3 g de acetilhidracina y se calienta la mezcla en reflujo durante 90 minutos. Se evapora el butanol bajo vacío, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se sacude la fase orgánica varias veces con agua, se seca y se evapora. Se hace cristalizar el residuo oleoso con éter. Se obtiene 2-cloro-9-metil-4-(o-trifluorometilfenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina la cual, después de recristalización en acetato de etilo, tiene un punto de fusión de 193-195°C.

EJEMPLO 7.

- Se hierven bajo reflujo y durante 9 horas, en 300 cc de xileno absoluto, 6,8 g de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(o-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina. Después del enfriamiento se separan por filtración bajo vacío las impurezas precipitadas. Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recristaliza el producto en acetato de etilo.

lo conteniendo carbón activo. Se obtiene 2-cloro-4-(o-fluorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, de punto de fusión 187^o-189^oC.

El material de partida se prepara como sigue:

5. Se disuelven 10 g de 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona en 150 cc de éter dimetílico de dietilenglicol a 55^oC y se agita, durante 40 minutos, con una mezcla de 15 g de pentasulfuro de fósforo finamente triturado y 10 g de bicarbonato sódico. Se separa el
10. disolvente por destilación y se digiere el residuo con agua, se filtra bajo vacío y se seca. Se hierve durante 30 minutos, la 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona así obtenida en 200 cc de metanol con 15 g de acetylhidracina. Con el enfriamiento precipita la 2-(2-acetylhidracino)-7-cloro-5-(o-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-
15. diacepina. Se separa por destilación el metanol y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. De este modo precipita producto adicional. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtiene producto adicional del residuo mediante digestión con metanol. La 2-(2-acetylhidracino)-7-cloro-5-(o-fluorofenil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina así obtenida tiene un punto de fusión de 207^o-209^oC.

EJEMPLO 8.

25. Se hierven, bajo reflujo, 9,1 g (0,03 mol) de 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona con 500 cc de butanol absoluto y 9 g de hidracida acética, haciéndose pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución. Al cabo de 2 horas se evapora el disolvente y se recoge el residuo en 300 cc de cloruro de metileno y se

lava tres veces con 100 cc de agua cada vez. Después del secado y de la evaporación de la fase orgánica y de la trituración con acetato de etilo se obtiene la 9-metil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina cristalina que, después de recristalización en etanol y tratamiento con carbón activo, funde a 260^o-262^oC.

5.

El material de partida se prepara como sigue:

- Se calientan a 60^oC en 40 cc de piridina absoluta 15,7 g (0,055 mol) de 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-ona y se adicionan, con agitación vigorosa, 15,7 g de pentasulfuro de fósforo finamente dividido. Se agita la mezcla durante 1 hora y media más a esta temperatura, se vierte a continuación sobre 500 g de hielo y 500 cc de agua con vigorosa agitación y se agita durante 2 horas.
- 10.
15. Se filtra el precipitado resultante bajo vacío y se lava con gran cantidad de agua. Se suspende el precipitado en agua y se sacude a fondo con 500 cc de cloruro de metileno cada vez. Después de secado, se evapora la fase orgánica bajo presión reducida y se hierve el residuo con una reducida cantidad de
20. cloroformo. Después de completada la cristalización en un refrigerador se obtiene la 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona que, después de recristalización en metanol absoluto, funde a 207^o-209^oC.

EJEMPLO 9.

25. Se hierven en reflujo, durante 2 horas, en 120 cc de xileno absoluto 2,2 g de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(2-piridil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina. Luego se enfría la solución y se separan por filtración las impurezas precipitadas. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se

obtiene 2-cloro-9-metil-4-(2-piridil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en forma de un producto cristalino que, después de recristalización en acetato de etilo funde a 174^o-176^oC.

5. El material de partida se prepara como sigue:
Se disuelven o suspenden 14,6 g de cianometil-2-piridil-cetona y 7,6 g de bismercaptoacetaldehído en 60 cc de dioxano absoluto y se trata con 5 cc de trietilamina al tiempo que se agita. Al cabo de un período de 1 hora y media a la temperatura del ambiente se vierte la mezcla sobre unos 500 cc de agua y se extrae con cloruro de metileno. Se sacude dos veces la fase de cloruro de metileno con hidróxido sódico 1-N, se seca sobre sulfato sódico con la adición de carbón activo y se evapora. Se obtiene 2-amino-3-tienil-2'-piridil-cetona, que después de recristalización en benceno, dá cristales amarillos de punto de fusión 122^o-124^oC.
10. Se disuelven 65 g de 2-amino-3-tienil-2'-piridil-cetona en 500 cc de dioxano seco y se suspenden en la solución 80 g de carbonato potásico la cual se trata luego con 80 g de cloruro de cloroacetilo. Después que ha concluido la reacción exotérmica, se agita la mezcla durante 2 horas más a la temperatura del ambiente y luego se vierte sobre una solución de 50 g de carbonato potásico en 2 litros de agua. Se filtra en vacío el precipitado que se separa, se lava con agua y se recoge en cloruro de metileno. Después del secado sobre sulfato sódico conteniendo carbón activo, se separa por destilación el disolvente bajo vacío, se digiere el residuo con una reducida cantidad de metanol y se filtra bajo vacío. Se obtiene 2-cloroacetilamino-3-tienil-2'-piridil-cetona que,
- 15.
- 25.

después de cristalización en metanol, da agujas amarillas de punto de fusión 130^o-132^oC.

Se disuelven 76 g de 2-cloroacetilamino-3-tienil-2'-piridil-cetona en 1 litro de acetona y, después de la adición de 45 g de yoduro sódico, se agita durante 15 horas a la temperatura del ambiente. Luego se evapora la solución acetónica hasta sequedad bajo vacío y se reparte el residuo entre unos 300 cc de cloruro de metileno y agua, se cubre la fase orgánica con unos 1,5 litros de amoniaco concentrado y se agita durante 48 horas sin que se mezclen las fases. Después de completada la reacción, se separan las fases, se evapora la fase orgánica hasta sequedad y se recoge el residuo en cloruro de metileno. Se extrae a fondo esta solución con ácido clorhídrico 0,1-N, se neutralizan los extractos acuosos con carbonato potásico y el material sólido que se separa se filtra bajo vacío y se seca. Después de cristalización en etanol se obtiene 2-aminoacetilamino-3-tienil-2'-piridil-cetona en forma de cristales amarillos de punto de fusión 259^o-262^oC.

Se calienta durante 15 minutos, en reflujo, una solución de 32,4 g de 2-aminoacetilamino-3-tienil-2'-piridil-cetona en 350 cc de ácido acético. Luego se separa por destilación el disolvente bajo vacío, se digiere el residuo con una reducida cantidad de cloruro de metileno y se filtra bajo vacío el material sólido. Después de cristalización en etanol se obtiene 1,3-dihidro-5-(2'-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona en forma de cristales incoloros de punto de fusión 263-265^oC (descomposición).

Se disuelven 9,8 g de 1,3-dihidro-5-(2'-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona en 350 cc de ácido acéti-

- co y se trata a gotas, a la temperatura del ambiente y con agitación, con una solución de 8,0 g de cloruro de sulfurilo en 20 cc de ácido acético. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 15 horas más. Se filtra bajo vacío
5. el material sólido amarillo separado, se disuelve en agua y se neutraliza la solución con bicarbonato sódico. Se filtra bajo vacío el material sólido de color amarillo verdoso, que se separa, se lava con agua y se seca. Después de cristalización en etanol, se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona en forma de cristales de color amarillo verdoso de punto de fusión 250^o-252^oC (descomposición).
- 10.

- Se disuelven 3,5 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-diacepín-2-ona en 200 cc de éter dimetílico de dietilenglicol a 65^oC y se agita durante 30 minutos con 5 g de pentasulfuro de fósforo finamente triturado. Luego se separa el disolvente por destilación y se recoge el residuo en cloruro de metileno y se sacude tres veces con agua. Se seca la fase orgánica y se evapora. Se disuelvo la
15. 7-cloro-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepín-2-tiona en 200 cc de metanol y se hierve durante 30 minutos con 6 g de acetilhidracina. Se separa por destilación el disolvente y se recoge el residuo en cloruro de metileno y se sacudo tres veces con agua. Se separa por destilación
20. el cloruro de metileno y se digiere el residuo cristalino con metanol. Después de cristalización en metanol se obtiene 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(2-piridil)-3H-tieno[2,3-e][1,4]diacepina, de punto de fusión 193^o195^oC.
- 25.

EJEMPLO 10.

- Se suspenden 2 g (0,0069 mol) de 5-(o-clorofenil)-2-hidrazino-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina en 200 cc de cloruro de metileno seco y se trata con 10 g de bicarbonato sódico. Se enfría la solución a 0°C y se trata, con agitación, con 0,8 cc de cloruro de acetilo. Al cabo de 45 minutos se separa por filtración el material sólido de la solución, sacudiéndose luego dos veces con 100 cc de agua cada vez. Después de secado sobre sulfato sódico se evapora la fase orgánica y se trata con 100 cc de butanol, después de lo cual se separan por evaporación 20 cc de ésta bajo presión reducida. Se hierve la solución bajo reflujo durante 8 horas y se evapora bajo vacío. Después de la trituración del residuo oleoso con etanol, se hierven los cristales resultantes con una pequeña cantidad de etanol, se deja que cristalice en un refrigerador, se filtra bajo vacío y se seca. Se obtiene 4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diecepina, de punto de fusión 221-223°C.
- 5.
- 10.
- 15.

El material de partida se prepara como sigue:

20. Se suspenden 1,5 g (0,00545 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diecepina en 40 cc de éter dimetílico de dietilenglicol, se calienta hasta 75°C con agitación y se adiciona una mezcla de 2,2 g de pentasulfuro de fósforo y 1,5 g de bicarbonato sódico finalmente triturado. Se agita la mezcla durante 1 hora más y se separa el disolvente bajo vacío. Se trata con hielo y agua el aceite restante, se filtra el residuo cristalino bajo vacío y se lava con una gran cantidad de agua. Se suspende el precipitado en 150 cc de agua y se sacude cinco veces
- 25.

- con 100 cc de cloruro de metileno cada vez. Después de secado sobre sulfato sódico, se evapora la fase orgánica y se recrystaliza el residuo cristalino en metanol absoluto. Se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-c]-1,4-
5. -diacepin-2-tiona que funde a 223°-225°C (descomposición).
Se disuelve 1,1 g (0,00376 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona en 400 cc de metanol absoluto con calentamiento y se adiciona 1 cc de hidrato de hidracina al 100%. Se concentra la solución hasta 50 cc y se deja que cristalice en un refrigerador.
10. Después de filtración bajo vacío y secado, se obtiene la 7-cloro-2-hidracino-5-fenil-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina muy pura e incolora que funde a 204-207°C (descomposición a partir de 185°C).
15. EJEMPLO 11.
0,35 g de 2-(2-acetilhidracino)-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-3H-tieno[2,3-c]-1,4-diacepina se distribuye sobre una placa metálica formando una capa lo más delgada posible y se mantiene a 270°C durante 1 minuto en un baño de arena. El fundido se recoge en cloruro de metileno y se sacude tres veces con ácido clorhídrico 0,1-N para separar el material de partida. Se separa por destilación el cloruro de metileno y se recrystaliza el producto en acetato de etilo conteniendo carbón activo. Se obtiene 2-cloro-4-(2,6-difluorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-diacepina, de punto de fusión 185°-187°C.
- 20.
- 25.

El material de partida se prepara como sigue:

Se introduce 0,06 g de 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-c]-1,4-diacepin-2-ona en 25 cc

- de éter dimetílico de dietilenglicol y se calienta a 85°C. Se adiciona a la solución 0,85 g de pentasulfuro de fósforo finamente triturado, agitándose luego durante 35 minutos a 85°C. Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida,
5. se recoge el residuo en 80 cc de cloruro de metileno y se sacude tres veces con agua. Se evapora la fase orgánica, se recoge la 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-diacepina-2-tiona bruta en 20 cc de metanol y se hierve en reflujo durante 40 minutos con 1 g de acetilhidracina. Se separa por filtración, bajo vacío, el producto que precipita en forma cristalina y se lava con metanol. Para obtener producto adicional, se evaporan las aguas madre, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se sacude tres veces con ácido clorhídrico 0,1-N. Se neutraliza la fase de ácido clorhídrico con bicarbonato sódico y se sacude con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora bajo presión reducida. Después de cristalización en metanol, la 2-(2-acetilhidracina)-7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-3H-tieno-[2,3-e]-1,4-diacepina así obtenida funde a 257°-260°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 12.

20. Se trituran finamente 3,5 g (0,0111 mol) de 4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4] diacepina y se disuelven en 35 cc de ácido sulfúrico a 5°C. Se instila a 0°C, durante media hora, una mezcla de ácido nitrante (0,805 cc de ácido nítrico al 65% y 1,6 cc de ácido sulfúrico) enfriada a 0°C. Se agita la mezcla durante 2 horas y media más a 0°C y se vierte a continuación sobre 500 g de hielo y 500 cc de agua. Se neutraliza la solución con bicarbonato sódico sólido, después de lo cual precipita el produc-
- 25.

to en forma cristalina. Luego se sacude el producto tres veces con 200 cc de cloruro de metileno cada vez, se lava de nuevo, una vez, con agua la fase orgánica y se seca. Después de la evaporación del disolvente se tritura el residuo

5. con acetato de etilo y la 4-(o-clorofenil)-9-metil-2-nitro-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina se recristaliza en etanol conteniendo carbón activo. El producto obtenido funde a 270-272°C.

EJEMPLO 13.

10. Se recoge en 600 cc de cloruro de metileno la 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-ona, obtenida a partir de 4 g (0,013 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepin-2-ona, y se trata con sulfato sódico hasta que se seca por completo. Se disuelve el residuo oleoso que pueda estar presente en 20
15. cc de metanol y se filtra la solución. Se adiciona luego 6,85 g (una cantidad 5 veces molar) de hidracida de ácido metoxiacético y se evapora por completo la solución bajo presión reducida. Se cristaliza el residuo mediante tratamiento con 200 cc de metanol. Se concentra la solución hasta 100 cc
20. y se deja que cristalice en un refrigerador. Después del filtrado bajo vacío y secado se obtiene 7-cloro-2-(2-metoxiacetilhidracino)-5-(o-nitrofenil)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepina de color rojo oscuro que funde a 198-200°C. Se hierve el
25. producto bajo reflujo en 400 cc de xileno absoluto durante 2 horas y se evapora a continuación hasta 150 cc bajo presión reducida. Después de completada la cristalización se obtiene la 2-cloro-9-metoximetil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina incolora y muy pura que funde

a 204^o-205^oC.

EJEMPLO 14.

5. Se disuelve en 500 cc de cloruro de metileno 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-tiona, obtenida a partir de 5 g (0,0155 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina-2-ona, y se hierve en reflujo durante 15 horas, al tiempo que se agita, con 15 g de bicarbonato sódico y 7 g de cloruro de dimetilamonio de hidracida acética. Después de la filtración del material sólido, se lava la solución dos veces con 200 cc de agua cada vez y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente se tritura el residuo con acetato de etilo, con lo que precipita, en forma cristalina, la
10. 7-cloro-2-(2-dimetilglicilhidracino)-5-(o-nitrofenil)-3⁵-tieno[2,3-e][1,4]diacepina. Se hierve el producto obtenido bajo reflujo en 300 cc de butanol seco y durante 24 horas y, después de la evaporación del disolvente, se tritura con acetato de etilo. Después de recristalización en etanol se obtiene
15. la 2-cloro-9-dimetilaminometil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en forma de un producto incoloro con punto de fusión 234^o-236^oC.
- 20.

EJEMPLO 15.

25. Se disuelve 0,75 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina-9-metanol en 25 cc de cloroformo absoluto y se adiciona a la solución 0,7 g de trietilamina y 0,6 g de cloruro metansulfónico. Se agita la mezcla durante 2 horas y media a 25^oC, se lava luego dos veces con agua y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuel-

- ve en 10 cc de dimetilformamida el éster de ácido metansulfónico de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol oleoso resultante y se instila la solución a 0°-5°C a una solución de 1 cc de amoníaco líquido en 5 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se reparte entre solución saturada de cloruro sódico y cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora, recristalizándose el residuo en etanol. Se obtiene la 9-aminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, de punto de fusión 190-192°C.

EJEMPLO 16.

- Se disuelven 0,9 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol en 20 cc de cloroformo absoluto y se adicionan a la solución 0,9 g de trietilamina y 0,7 g de cloruro metansulfónico. Se agita la mezcla durante 2 horas y media a 25°C, se lava luego dos veces con agua y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se disuelve en 10 cc de dimetilformamida seca el éster de ácido metansulfónico de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol oleoso resultante y se le instila a 0°-5°C una solución de 0,8 cc de morfolina en 5 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 2 horas y luego se reparte entre solución saturada de cloruro sódico y cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo conteniendo carbón activo. Se obtiene la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-morfolinometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina de

punto de fusión 224^o-226^oC.

EJEMPLO 17.

5. Se disuelven 0,75 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol en 10 cc de cloroformo absoluto y se trata la solución con 0,7 g de trietilamina y 0,8 g de cloruro metansulfónico. Se agita la mezcla durante 2 horas y media a la temperatura del ambiente y se lava dos veces con agua y solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.
10. Se disuelve en 15 cc de dimetilformamida absoluta el éster de ácido metansulfónico de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-5H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol bruto resultante, se trata con 0,9 g de metilmercapturo sódico y se agita durante 1 hora a 50^oC. Se reparte la solución entre agua y cloruro de metileno, se seca la fase orgánica y se evapora. Se recristaliza el residuo en acetato de etilo conteniendo carbón activo. Se obtiene la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metiltiometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, de punto de fusión 200-202^oC.
- 15.

EJEMPLO 18.

20. Se hierve bajo reflujo, durante 8 horas, 1,1 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona con 1,5 g de hidracida de ácido glicólico en butanol absoluto. Luego se separa por destilación el disolvente y se recristaliza el residuo en acetato de etilo conteniendo carbón activo. Se obtiene el 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol, de punto de fusión 219^o-221^oC.
- 25.

EJEMPLO 19.

- Se disuelven 3,27 g (0,01 mol) de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona en 200 cc de butanol y se hierve en reflujo durante 20 horas,
5. junto con 5,5 g de hidracida de éster etílico de ácido oxálico, haciéndose pasar a través de la solución una corriente de nitrógeno y separándose lentamente por destilación el metanol durante las primeras 5 horas. Al cabo de la evaporación del disolvente se recoge el aceite en cloruro de metileno, se sacudo tres veces con hidróxido sódico 0,2-N y luego tres veces con ácido clorhídrico 0,2-N. A continuación se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico, se seca y se evapora. La cristalización del residuo en etanol conteniendo carbón activo da el éster etílico de ácido 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepín-9-carboxílico de punto de fusión 180°-182°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 20.

- Se calientan en reflujo, durante 1 hora, 3,37 g (0,01 mol) de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepín-2-tiona con 8 g de hidracida de éster etílico de ácido oxálico y 150 cc de butanol, haciéndose pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución y separándose lentamente por destilación el disolvente. Después de completada la evaporación del disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se sacudo,
- 20.
- 25.
- primero con agua, a continuación cinco veces con hidróxido sódico 0,4-N y luego dos veces con ácido clorhídrico 0,1-N. Se sacudo la fase de cloruro de metileno con solución de bicarbonato sódico diluida, se seca y se evapora. Después de complo-

tada la cristalización en etanol, conteniendo carbón activo, se obtiene éster etílico de ácido 2-cloro-4-(o-nitrofenil)-6H-tiono[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacopin-9-carboxílico en forma de cristales incoloros de punto de fusión 143°-145°C.

5.

EJEMPLO 21.

Se hierve en reflujo, durante 4 horas, 1,5 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tiono[2,3-o]-1,4-diacopin-2-tiona con 4 g de hidracida de ácido 2-(p-metoxibenciloxi)acético en 100 cc de butanol absoluto, haciéndose pasar a través de la solución una corriente de nitrógeno. Se evapora la mezcla, se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora. La recristalización del residuo en acetato de etilo conteniendo carbón activo da la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-[(p-metoxibenciloxi)metil]-6H-tiono[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacopina.

10.

15.

EJEMPLO 22.

Se instila, con enfriamiento por hielo y agitación, una solución de 0,41 g de éster etílico de ácido 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tiono[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacopin-9-carboxílico en 6,5 cc de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de la cantidad calculada (0,078 g de hidruro de litio-aluminio en 5 cc de tetrahidrofurano absoluto. Después de agitar durante 1 hora a 5°C, se instilan 0,8 cc de hidróxido sódico 0,5-N. Después de la filtración del material sólido se evapora el disolvente y se recoge el residuo en cloruro de metileno. Se lava la solución con hidróxido sódico 0,5-N, a continuación con agua y, después de socado, se eva-

20.

25.

pora hasta sequedad. La cristalización del residuo en acetato de etilo dá 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol, de punto de fusión 219-221°C.

5. EJEMPLO 23.

Se disuelven 0,6 g de 9-aminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en 15 cc de dioxano absoluto. Se suspende en la solución 1,5 g de carbonato potásico y se adicionan, con agitación 0,18 g de éster etílico de ácido clorofórmico. Al cabo de 3 horas se separa por filtración el material sólido de la solución. La recristalización del residuo en acetato de etilo, conteniendo carbón activo, obtenido después de la evaporación de filtrado, dá 9-etoxi-carbonileminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

15.

EJEMPLO 24.

Se disuelve 1,2 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol en 20 cc de dioxano absoluto y se calienta a 50°C durante 2 horas con 0,1 g de una suspensión de hidruro sódico al 80%. Después de enfriamiento, se adicionan, con agitación, 0,4 g de cloruro de N,N-dimetilcarbonilo. Se calienta la solución durante 1 hora en un baño de agua y, después de la evaporación, se reparte entre solución de bicarbonato sódico y cloruro de metileno. La recristalización en etanol del producto obtenido de la fase orgánica dá 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-N,N-dimetilcarboniloximetil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

20.

25.

EJEMPLO 25.

- So disuelve 1 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepin-9-metanol en 10 cc de piridina absoluta y se trata con 1 cc de anhídrido acético. Se mantiene la solución a 30°C durante 15 horas y
5. luego se evapora bajo vacío. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. La recristalización del residuo en acetato de etilo da 9-acetoximetil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina de punto de fusión 191°-193°C.

EJEMPLO 26.

- Se hierven en reflujo, durante 48 horas, 0,4 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-(alfa-hidroxietil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en 80 cc de tolueno seco con 0,6 g de trióxido de cromo en grafito. Se separa por filtración el material sólido y se evapora la solución. La recristalización del residuo en etanol da 9-acetil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]
15. diacepina de punto de fusión 89-91°C.

EJEMPLO 27.

- Se hierve en reflujo, durante una hora y media, 1 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona en 50 cc de metanol absoluto con 2 g de hidracida de ácido láctico. Se seca la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-2-(2-lactoilhidracino)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina precipitada y se hierve durante 4 horas en 120 cc de xileno absoluto. Se evapora la solución y se recristaliza el producto en acetato de etilo conteniendo carbón activo, lo
- 25.

que da 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-(alfahidroxietil)-6H-tieno [3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, de punto de fusión 118-120°C.

EJEMPLO 28.

5. Se hierve en reflujo, durante 1 hora y media, 1,2 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona junto con 2 g de hidracida de ácido cianoacético en 80 cc de metanol absoluto, haciéndose pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución. Se concentra la solución hasta 10 cc y se deja que cristalice. Se separa por filtración en vacío y se seca la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-2-(2-cianoacetilhidracino)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina y se hierve en reflujo durante 2 horas en 150 cc de xileno absoluto. Se evapora la solución y se recristaliza el residuo en acetato de etilo conteniendo carbón activo, lo que da 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-cianometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, de punto de fusión 217-220°C.

EJEMPLO 29.

20. Se hierven durante 1 hora y media y en reflujo 0,8 g de 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepin-2-tiona en 40 cc de metanol absoluto con 1,5 g de hidracida de amida de ácido oxálico. Se concentra la solución hasta 10 cc y se deja que cristalice en un refrigerador.
25. Se hierve bajo reflujo, durante 3 horas y en 100 cc de xileno absoluto la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-2-(2-oxalilamidohidracino)-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diacepina filtrada y seca. Se evapora la fase orgánica y se recristaliza el residuo en etanol, lo que da la amida de ácido 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tie-

no[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-9-carboxílico, de punto de fusión 248^a-251^aC.

EJEMPLO 30.

- Se introducen con agitación y a 15^aC 0,7 g de
5. 7-cloro-5-(o-clorofenil)-2-hidracino-3H-tieno[2,3-e]-1,4-diazepina en 15 cc de ácido acético glacial y se le instila lentamente una solución de 0,25 g de cloruro de cloroacetilo en 5 cc de ácido acético glacial. Luego se agita la mezcla durante 2 horas más, se trata con 0,3 g de acetato sódico y se
10. agita durante 1 hora. Se vierte la solución sobre agua helada, se neutraliza y se sacude con cloruro de metileno. Después de la evaporación del disolvente se hierve el residuo en 30 cc de xileno absoluto durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente se recristaliza el residuo en
15. acetato de etilo conteniendo carbón activo, lo que da 2-cloro-9-clorometil-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-2-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina de punto de fusión 101^a-103^aC.

EJEMPLO 31.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 30, pero utilizando yoduro de yodoacetilo en lugar de cloruro de cloroacetilo se obtiene 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-yodometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.
- 20.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados que contienen los derivados de tienotriazolodiazepina proporcionados por este invento:

25.

Ejemplo A

Preparación de supositorios

Por supositorio

	2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-	
	-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]	
	[1,4]diacepina	0,010 g
5.	Manteca de cacao (de punto de fusión 36-37°C)	1,245 g
	Cera de carnauba	<u>0,045 g</u>
	Peso del supositorio	1,3 g

Se funden en un receptáculo de vidrio o de acero.

10. La manteca de cacao y la cera de carnauba, se mezclan bien y se enfría la mezcla hasta 45°C. Luego se añade la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina finamente pulverizada y se agita la mezcla hasta que está completamente dispersa. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios, de tamaño adecuado, se la deja enfriar y luego se retiran los supositorios de los moldes
15. y se los envuelve individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

Ejemplo B

Preparación de cápsulas

20.		<u>Por cápsula</u>
	2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-	
	6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a]	
	[1,4]diacepina	10 mg
	Lactosa	165 mg
25.	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Contenido total de la cápsula	210 mg

Se mezclan primeramente en una mezcladora y luego en una máquina desmenuzadora la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-

-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina, la lactosa y el almidón de maíz. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se agrega el talco y se mixtura a fondo, luego se envasa la mezcla a máquina en cápsulas de gelatina dura.

5.

Ejemplo C

Preparación de una solución inyectable

	<u>por cc.</u>
10. 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]-diacepina	5,0 mg.
Propilenglicol	0,4 cc
Alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,015 cc
Etanol (al 95%)	0,10 cc
Benzoato sódico	48,8 mg
15. Acido benzoico	1,2 mg
agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc.

20. Para preparar 10.000 cc de solución inyectable, se disuelven 50 g de la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina en 150 cc de alcohol bencílico y se le añaden 4.000 cc de propilenglicol y 1.000 cc de etanol. Luego se disuelven en la mezcla anterior 12 g de ácido benzoico y se agrega una solución de 488 g de benzoato sódico en 300 cc de agua (para inyección). La solución resultante se ajusta a volumen de 10.000 cc por adición de

25. agua (para inyección), se filtra y se envasa en ampollas de tamaño apropiado; el volumen restante de las ampollas se llena con nitrógeno, y luego se cierran las ampollas y se esterilizan durante 30 minutos en una autoclave a 0,7 atmósferas.

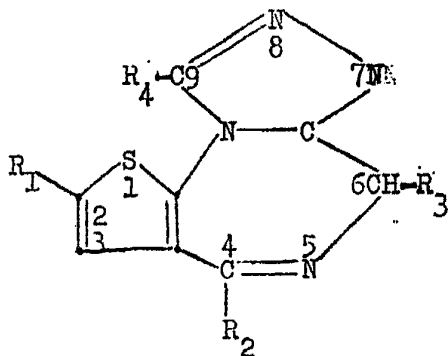
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la patente de invención nº 422.992 de fecha 7.2.74 con prioridad de las solicitudes de patentes suizas números 1799/73 del 8 febrero de 1973 y nº 354/74 del 11 de Enero de 1974.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotriazolodiacepina de la fórmula general

10.



15.

en la que

- R_1 representa un átomo de halógeno o un grupo nitro, alcanoilo o amino,
- R_2 representa un grupo de fenilo, o-trifluorometilfenilo, o-halofenilo, o,o'-dihalofenilo u o-nitro fenilo o un grupo de piridilo o tionilo que puede estar substituido junto a la posición que enlaza dicho grupo al anillo diacepínico,
- R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, alcóxicarbonilo o alcanoiloxilo y
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo

20.

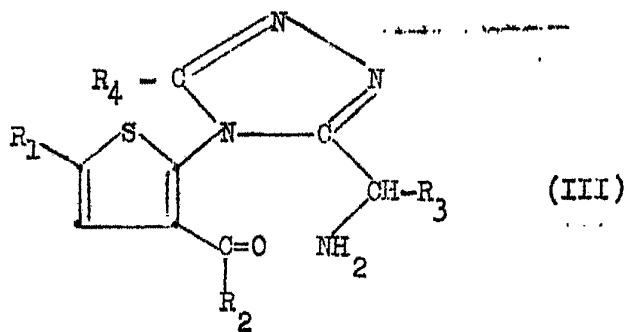
25.

(I)

5. de alquilo, alcanoiilo, hidroxialquilo, alco-
xicarbonilo, aminocarbonilo, haloalquilo, al-
coxialquilo, alquiltioalquilo, aralcoxialqui-
lo, ciancalquilo, alcoxicarbonilalquilo, o
alquilcarboniloxialquilo, un grupo de amino-
carboniloxialquilo un grupo de ciano o un
grupo de la fórmula -alquilo-Z, -COO-alqui-
lo-Z ó -CO-NH-alquilo-Z en donde Z represen-
ta la agrupación N-R₅(R₆) en la que R₅ y R₆
10. representan cada uno, independientemente, un
átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo o
hidroxialquilo o bien R₅ y R₆, junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos,
representan un anillo heterocíclico de 5 ó 6
15. miembros, monocíclico y saturado, que puede
contener otro átomo de nitrógeno o un átomo
de oxígeno,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque com-
prende ciclizar un compuesto de la fórmula general

20.



25.

en la que

R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado expuesto an-
tes, y si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I

obtenido en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque selectivamente R_1 representa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro.
5. 3. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque también selectivamente R_4 representa un grupo de alquilo, hidroxialquilo o amino alquilo.
10. 4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque asimismo selectivamente R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo.
15. 5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque también selectivamente R_2 representa un grupo de o-halofenilo, o, o'-dihalofenilo o 2-piridilo, de preferencia un grupo de o-clorofenilo, o-fluorofenilo u o, o'-difluorofenilo.
20. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque de un modo especial R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un grupo de o-clorofenilo u o-fluorofenilo, R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_4 representa un grupo de metilo.
25. 7. Un Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3, 2-f]-s-triazolo[4, 3-a][1, 4]diacepina.

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 9-aminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.
5. 9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-dimetilaminometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.
10. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-cloro-9-clorometil-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.
11. Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotriazolodiazepina.
15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 60 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Marzo de 1976

p. e.

JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO