

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



RAN 4008/254-001

PATENTE DE INVENCION

ES	(11) NUMERO	AI
	(21) 446339	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	16 MAR. 1976	

(20) PRIORIDADES:	(22) FECHA	(23) PAIS
(21) NUMERO		
1799/73	8-2-73	SUIZA
354/74	11-1-74	SUIZA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COFD	española nº 422.992

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTRIAZO-
LODIACEPINA"

(71) SOLICITANTE (S)

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)

Joseph Hellerbach - Dieter Binder - Paul Zeller
Otto Hromatka

(73) TITULAR (ES)

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

(74) REPRESENTANTE

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

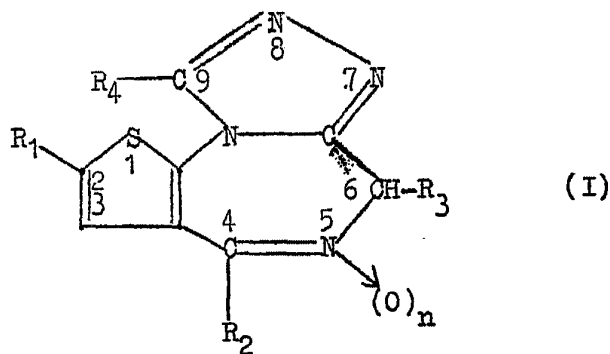
MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar 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 obtenidos según el procedimiento del presente invento son compuestos de la fórmula general

10.



15.

en la que

n significado el número 0 ó 1,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro, alquilo, alcanilo o amino,

20.

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 substituído junto a la posición que enlaza dicho grupo al anillo diazepínico,

25.

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, alcoxicarbonilo o alcaniloxilo

y

R₄ representa un grupo de alcoxialquilo, alquiltio alquilo o aralcoxialquilo, o un grupo de la

- fórmula -alquilo-Z, en donde Z representa la agrupación $-N(R_5)(R_6)$ 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 ó 6 miembros, monocíclico y saturado, que puede contener otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno,
- 5.
- 10.

y sus sales de adición de ácido.

- 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, fluor y 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 "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 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.
- 15.
- 20.
- 25.

Una clase preferida de los derivados de tieno-triazolodiazepina proporcionados por este invento com -

- prende 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 ó 2-piridilo. Cuando R_2 representa un grupo o-halofenilo
5. se prefieren los grupos o-fluorofenilo y o-clorofenilo. Cuando R_2 representa un grupo o,o'-dihalogenilo, 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 hidróxilo, especialmente un átomo de hidrógeno. R_4 representa, de preferencia, un grupo aminoalquilo, particularmente un grupo de metilaminometilo o dimetilaminometilo, n significa, de preferencia, cero.
- 10.

- Como resultará evidente de cuanto precede, los
15. derivados de tienotriazolodiacetina 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 dimetilamino metílico y n equivale a cero.
- 20.

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

25. 9-aminometil-2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacetina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metiltiometil-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacetina,
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-morfolinometil-6H-

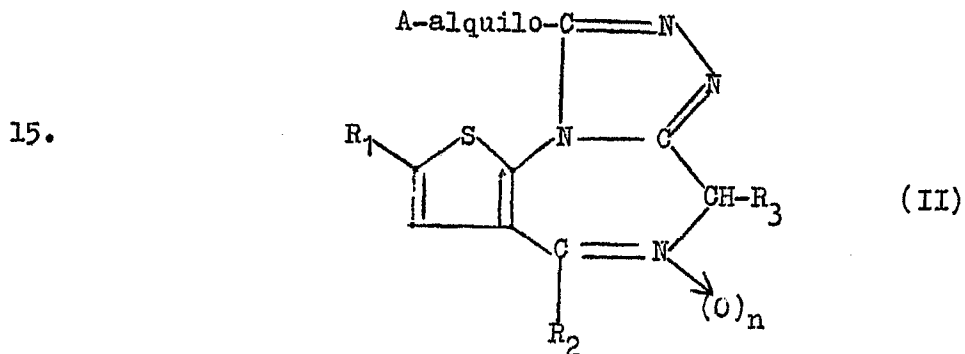
-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,
 2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-metoximetil-6H-tieno
 [3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

5. 2-cloro-9-metoximetil-4-(nitrofenil)-6H-tieno
 [3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina,

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

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

10. Según el procedimiento del presente invento,
 los compuestos de la fórmula I se preparan haciendo reac-
 cionar un compuesto de la fórmula general



20. con un compuesto de la fórmula general



en donde

25. R_1, R_2, R_3 y n tienen el significado expuesto antes,
 uno de los símbolos A y B representan
 un grupo hidroxilo o mercapto o la agru-
 pación $-NH-R_5$, y el otro símbolo repre-
 senta un grupo partiente,

R_5 tiene el significado antes indicado, y
 R representa un grupo de alquilo o, cuan-

do B representa 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 monocíclico saturado pentagonal o hexagonal 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.
- 5.
- 10.

El grupo partiente es, de preferencia, un átomo de halógeno (especialmente un átomo de cloro o de yodo) o un grupo éster reactivo (por ejemplo un grupo éster de ácido metansulfónico).

15. 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.

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, en 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 dimetilformamida, dioxano o tetrahydrofurano, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y 100°C , de preferencia a 50°C .
- 25.

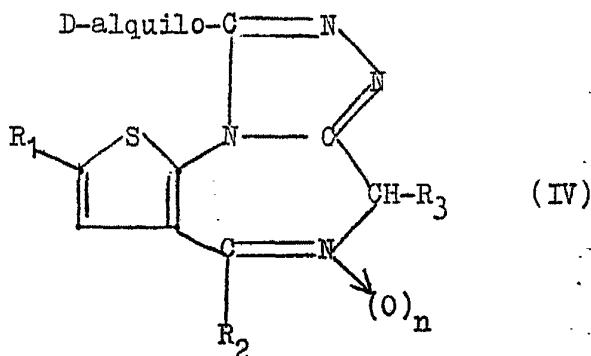
- Quando B representa la agrupación -NH-R_5 y R representa un grupo alquílico o tiene cualquiera de los significados adicionales indicados previamente, la reacción consiste en la formación de compuestos aminoalquil-
5. substituidos. Este aspecto del procedimiento puede llevarse a cabo siguiendo métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, en donde R_4 representa un grupo hidroxialquílico, puede convertirse en el éster de ácido metansulfónico y este éster puede hacerse
10. 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 $0^\circ\text{-}5^\circ\text{C}$.
- 15.

- 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
20. 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
25. 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, en donde A representa halógeno, hidroxilo o mercapto

o la agrupación $-NH-R_5$; en donde R_5 tiene el significado antes indicado, o sea los compuestos de la fórmula general

5.



10. en donde

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

y

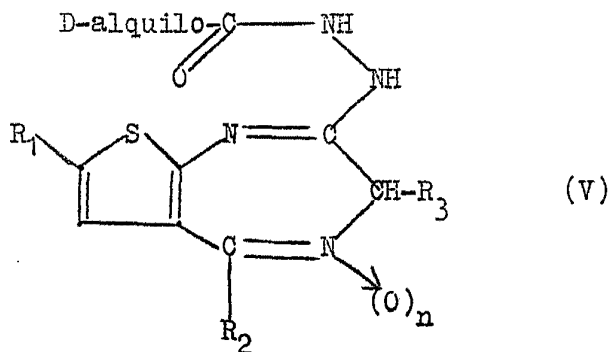
D es halógeno, hidroxilo o mercepto o la agrupación $-NH-R_5$, en donde R_5 tiene

15.

el significado antes indicado,

pueden prepararse ciclizando un compuesto de la fórmula general

20.



en la que

25.

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

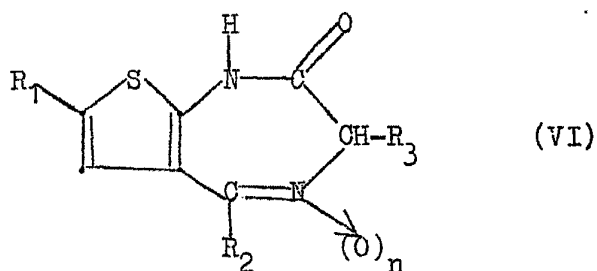
La ciclización de un compuesto de la fórmula V se efectúa según métodos de por sí conocidos; por ejemplo, calentando un compuesto de la fórmula V. La tempe-

- ratura 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 ciclización puede llevarse a cabo en ausencia de, o, preferentemente, en presencia de, un disolvente orgánico inerte. En caso de que la ciclización se efectúe en presencia de un disolvente orgánico inerte, la gama de temperatura preferida se encuentra
5. entre alrededor de 60°C y 180°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de ciclización. 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,
10. 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,
15. 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 ciclización depende, como es lógico, de la temperatura que se utilice y de si se halla presente un disolvente y se encuentra comprendida entre unos pocos minutos y
20. 48 horas. En ausencia de disolvente la reacción se efectúa
- 25.

túa, 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 V 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. Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse a partir de los derivados de tienodiacepina correspondientes de la fórmula general



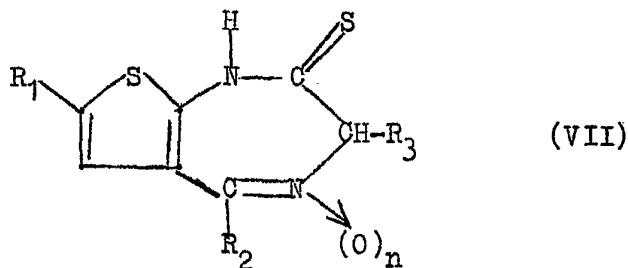
15.

en la que

n, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes.

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

25.

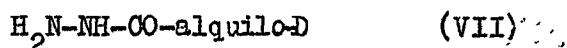


en la que

n, R₁, R₂ y R₃ tiene el significado expuesto antes.

5. 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.

10. Luego se hace reaccionar una tiona de la fórmula VII con una hidrazida de ácido orgánico de la fórmula general



en la que

15. D tienen el significado expuesto anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula V. La reacción de una tiona de la fórmula VII con una hidrazida de ácido de la fórmula VIII se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol como el metanol, etanol 1- ó 2-propanol, 1- ó 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,

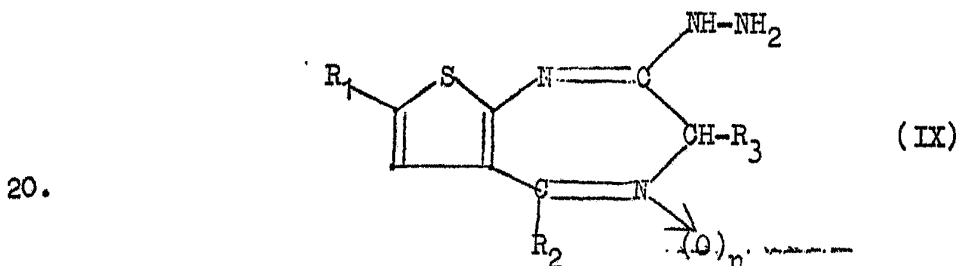
- por el compuesto deseado de la fórmula V y por el compuesto ciclizado de la fórmula IV. Esta mezcla puede separarse en base a la diferente solubilidad de estos compuestos en disolventes orgánicos como son el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el acetato de etilo y similares. Después de proceder a la separación en la forma antes expuesta, el compuesto de la fórmula V puede convertirse en el compuesto de la fórmula IV. Según un método más simplificado, la mezcla de los
5. compuestos de las fórmulas IV y V puede convertirse en un compuesto uniforme de la fórmula IV mediante calentamiento en la forma anteriormente descrita. La reacción de una tiona de la fórmula VII con una hidrazida de ácido de la fórmula VIII 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.
10. Las hidrazidas de ácido de la fórmula VIII son compuestos conocidos o pueden prepararse fácilmente de modo análogo al de los compuestos conocidos, por ejemplo calentando un éster de la fórmula D-alquilo-COO-alquilo hasta reflujo con hidrato de hidrazina (por ejemplo en metanol).
15. Los derivados de tienodiacetina de la fórmula VI son también compuestos conocidos o pueden prepararse fácilmente 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

20. Las hidrazidas de ácido de la fórmula VIII son compuestos conocidos o pueden prepararse fácilmente de modo análogo al de los compuestos conocidos, por ejemplo calentando un éster de la fórmula D-alquilo-COO-alquilo hasta reflujo con hidrato de hidrazina (por ejemplo en metanol).

25. Los derivados de tienodiacetina de la fórmula VI son también compuestos conocidos o pueden prepararse fácilmente 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 tienodiacetina de la fórmula VI, en donde
5. 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 substituyentes deseados, la reacción puede llevarse a cabo utilizando derivados de aminoaroil-tiofeno adecuadamente substituídos y/o
10. pueden introducirse substituyentes en una de las etapas subsiguientes siguiendo los métodos generalmente conocidos y/o los substituyentes pueden convertirse en otros substituyentes.

- Los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse, asimismo, a partir de los compuestos de la fórmula general
- 15.



en la que

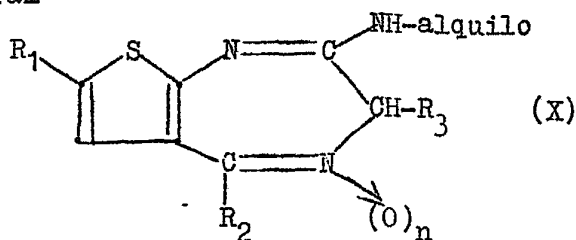
- n , R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes,
25. mediante reacción con un ácido carboxílico de la fórmula general D-alquilo-COOH, en donde D tiene el significado expuesto anteriormente, o con un derivado reactivo de éste. Los derivados reactivos apropiados de los ácidos carboxílicos antes expuestos son, por ejemplo, los éster-

res, los anhídridos; los haluros, las amidas, los imino-éteres, las amidinas y los ortoésteres, prefiriéndose de forma especial los ortoésteres. 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 ácido ortobutírico y similares.

5.

- La reacción de un compuesto de la fórmula IX 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 tales 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 éteres como el tetrahidrofurano, el éter dietílico y similares, el sulfóxido de dimetilo, la dimetilformamida y similares. 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.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Asimismo, los materiales de partida de la fórmula V pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula general



en la que

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

5. mediante reacción con una hidrazida de ácido de la fórmula VIII. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico 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 motilpiperidina y similares) a una temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

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

20. Los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula X 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 IX.
25. Los compuestos de la fórmula IX pueden prepararse, asimismo, tratando un compuesto de la fórmula VII con hidrazina.

Los compuestos de partida de la fórmula II, en donde A es distinto de halógeno, hidroxilo, mercapto o

la agrupación $-NH-R_5$, pueden prepararse de modo análogo.

El compuesto de partida de la fórmula III es conocido o puede prepararse en forma de por sí conocida.

5. 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.

10. 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.). 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 contener también agentes de conservación, estabilizadores, agentes 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 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 asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible.

15.

20.

25.

- 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 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 ajustada en cada caso a las necesidades individuales.

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

EJEMPLO 1

15. Se disuelve 0,75 g de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-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°C,
20. 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 el éster de ácido metansulfónico de 2-cloro-4-(o-clorofenil)-6H-tieno-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-
25. -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 mo-

tileno. 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^o-192^oC.

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

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.

10.

15.

EJEMPLO 2

Se disuelve 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 adiciona 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^o 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^o-5^oC una solución de 0,8 cc de morfolina en 5 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 2 horas y

20.

25.

- luego se reparte entre solución saturada de cloruro sódico y cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica y se evapora. Se recrystaliza 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°-226°C.
- 5.

EJEMPLO 3

- 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. Se disuelve en 15 cc de dimetilformamida absoluta 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 bruto resultante, se trata con 0,9 g de metilmercapto sódico y se agita durante 1 hora a 50°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 3 se obtiene

2-cloro-9-metoximetil-4-(o-nitrofenil)-6H-

-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina de punto de fusión 204-205°C.

5. 2-cloro-9-dimetilaminometil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina de punto de fusión 234-236°C y

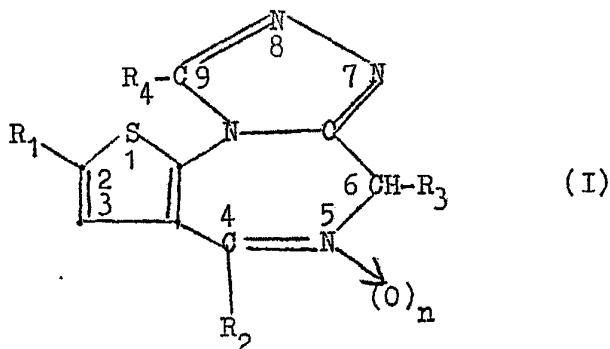
2-cloro-4-(o-clorofenil)-9-[(p-metoxibenciloxi)-metil]-6H-tieno[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

REIVINDICACIONES

10. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 422.992 de fecha 7 de febrero de 1974 con prioridad de la demanda de patente suiza números 1799/73 de 8 de febrero de 1973 y 354/74 de 11 de enero de 1974.

15. 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotriazolodiazepina de la fórmula general

20.

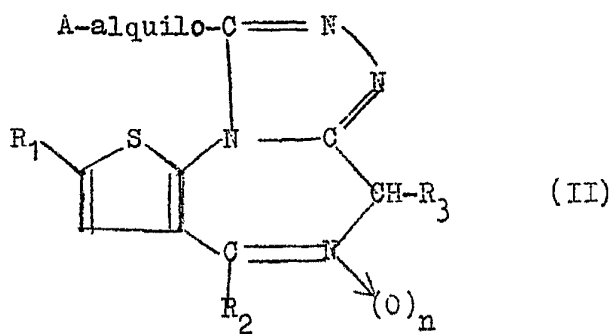


25.

en la que

- n significa el número 0 ó 1,
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo nitro, alquilo, alcanilo o amino,
- 5. 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 substituído junto a la posición que enlaza dicho grupo al anillo diazepínico,
- 10. R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo, alcóxicarbonilo o alcaniloxilo y
- R₄ representa un grupo de alcóxialquilo, alquiltialquilo o aralcóxialquilo, o un grupo de la fórmula -alquilo-Z, en donde Z representa la agrupación -N(R₅)(R₆) en la que R₅ y R₆ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo o
- 15. hidroxialquilo o bien R₅ y R₆, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, monocíclico y saturado, que puede
- 20. contener otro átomo de nitrógeno o un átomo
- 25. de oxígeno,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



5.

con un compuesto de la fórmula general



en donde

10. R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado expuesto antes, uno de los símbolos A y B representa un grupo hidroxilo o mercapto o la agrupación $-NH-R_5$, y el otro símbolo representa un grupo partiente, R_5 tiene el significado antes indicado, y
15. R representa un grupo de alquilo o, cuando B representa 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
20. un anillo heterocíclico monocíclico saturado pentagonal o hexagonal 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,
- 25.

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.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque preferentemente R_1 representa un átomo de cloro.

5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque también selectivamente R_4 representa un grupo aminoalquilo.

10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque asimismo selectivamente R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de hidroxilo.

15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque también selectivamente R_2 representa un grupo de o-halofenilo, o,o'-dihalofenilo ó 2-piridilo.

20. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque preferentemente R_2 representa un grupo de o-clorofenilo, o-fluorofenilo u o,o'-difluorofenilo.

8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque preferentemente n tiene un valor de cero.

25. 9.- 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.

10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-

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

11.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-
5. -cloro-4-(o-clorofenil)-9-morfolinometil-6H-tieno[3,2-f]
-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-
10. -cloro-4-(o-clorofenil)-9-metoximetil-6H-tieno[3,2-f]-s-
-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

13.- 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]diacepina.

14.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-
15. -cloro-9-metoximetil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno[3,2-f]-s-
triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-
20. -cloro-4-(o-clorofenil)-9-(p-metoxibenciloximetil)-6H-
-tieno-[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina

16.- Un procedimiento, de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 2-
25. -cloro-9-dimetilaminometil-4-(o-nitrofenil)-6H-tieno
[3,2-f]-s-triazolo[4,3-a][1,4]diacepina.

17.- Un procedimiento para la preparación de
derivados de tienotriazolodiacepina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 16 Marzo 1976

p.a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE L. MORA

MLA.