

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 466.052	(10) AI
	(21) FECHA DE PRESENTACION 17.1.78	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta

5 DIC. 1978

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 27 01 752.3	(32) FECHA 18.1.77	(33) PAIS Rep.Fed.AI.
---	-----------------------	--------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8-YODO-1-METIL-6-ORTO-CLOROFENIL-4H-S-TRIAZOLO/3,4c/TIENO/2,3e/1,4-DIAZEPINA Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO"

(71) SOLICITANTE (S)  
C.H. BOEHRINGER SOHN

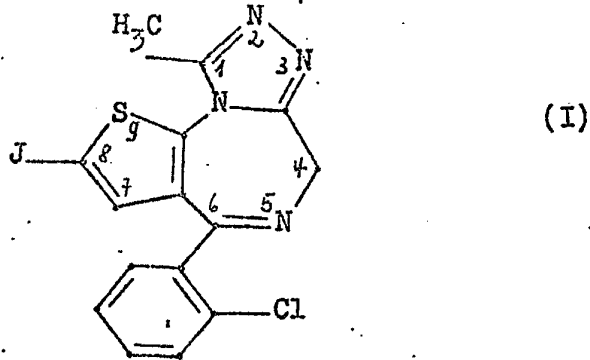
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)  
Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Adolf Langbein, Dr. Erich Lehr, Dr. Karin Böke y Dr. Franz Josef Kuhn

(73) TITULAR (ES)

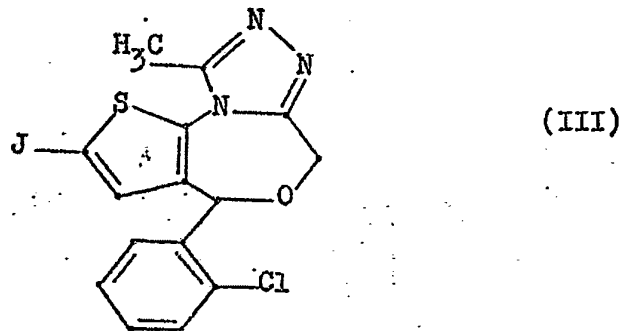
(74) REPRESENTANTE  
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.802)

1 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 8-yodo-1-metil-6-orto-clorofenil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina de la fórmula



y a sus sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles.

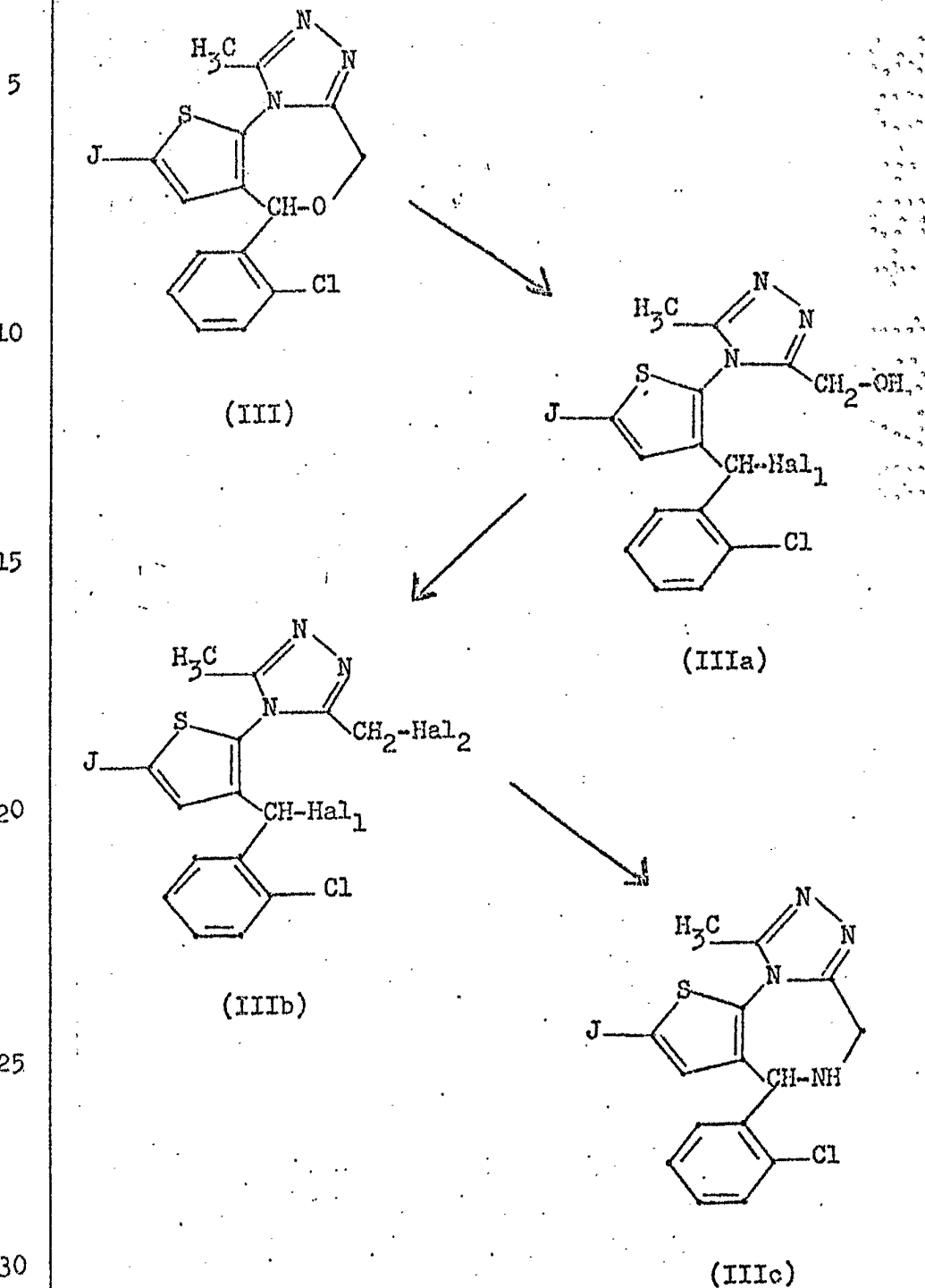
15 El nuevo compuesto, y sus sales por adición de ácido, puede obtenerse, transformando la 8-yodo-1-metil-6-orto-clorofenil-tieno[2,3f]triazolo[3,4a]4,1-oxazepina de la fórmula



en la correspondiente tieno[2,3e]triazolo[3,4c]5,6-dihidro-1,4-diazepina y deshidrogenando a ésta.

30 El compuesto puede ser convertido después en una sal por adición de ácido, fisiológicamente inocua.

1 Partiendo de la 8-yodo-1-metil-6-orto-clorofenil-  
-tieno[2,3f] triazolo[3,4a]4,1-oxazepina de la fórmula  
III, se obtiene el producto final de la fórmula I, según el  
siguiente esquema:



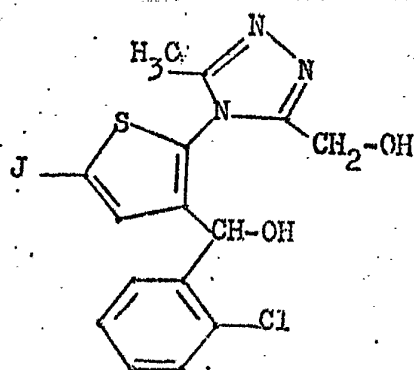
1 En este caso, primeramente se desdobra el anillo  
de oxazepina del compuesto de la fórmula III, por trata-  
miento del átomo de oxígeno con ácido clorhídrico o ácido  
bromhídrico concentrado. Para ello, basta en general dejar  
el compuesto en reposo, en una solución concentrada en áci-  
5 do clorhídrico o bromhídrico, durante desde algunos minu-  
tos hasta algunas horas, a la temperatura ambiente. El halo-  
hidrato del compuesto de la fórmula IIIa, que se forma en  
esta reacción, se extrae de la solución de reacción, en  
frío, con un disolvente no miscible con agua, preferente-  
10 mente con un hidrocarburo clorado, tal como cloroformo o  
cloruro de metileno y - convenientemente después de concen-  
trar por evaporación la solución de reacción - se mezcla con  
un halogenuro de fósforo o con un halogenuro de azufre,  
tal como cloruro de tionilo o tribromuro de fósforo. La  
15 temperatura de reacción se encuentra en tal caso entre 0  
y 40°C - preferentemente a aproximadamente 20°C.

Después de separar por destilación el halogenu-  
ro en exceso y, eventualmente, el disolvente todavía pre-  
sente, el residuo, consistente en un dihalogenuro de la  
20 fórmula IIIb, se hace reaccionar con amoníaco o con sus-  
tancias que proporcionan amoníaco, tales como urotropina.  
Como disolvente para la reacción con amoníaco, son adecua-  
dos alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol o etanol,  
acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano o hidrocarburo-  
25 ros inertes, tales como benceno y sus homólogos; pero tam-  
bién puede emplearse para la reacción, amoníaco líquido.  
La temperatura de reacción se encuentra entre 0°C y el  
punto de ebullición del disolvente empleado; sin embargo,  
30 la reacción se realiza preferentemente en un autoclave.

1 Los compuestos de la fórmula IIIc se obtienen con un rendimiento excelente.

En lugar del compuesto de la fórmula IIIa, la reacción puede realizarse con un halogenuro de fósforo o de azufre, o también con el correspondiente compuesto dihidroxilado de la fórmula

5



10

15

Se le obtiene por calentamiento de la solución fuertemente ácida del compuesto de la fórmula III y se le puede extraer de la solución de reacción, de la misma manera que se ha descrito para el compuesto de la fórmula IIIa.

20

25

30

La deshidrogenación del compuesto de la fórmula IIIc para formar el producto final de la fórmula I, se efectúa empleando un agente de deshidrogenación adecuado, tal como por ejemplo, halógenos o, también, compuestos de cromo o manganeso con los más altos estados de oxidación, por ejemplo, un cromato, un bicromato o un permanganato. Como disolvente adecuado para la reacción con un halógeno, se pueden mencionar hidrocarburos clorados, tales como cloroformo o cloruro de metileno; convenientemente, en esta reacción, para recoger los hidrácidos halogenados que se forman, se añade una base orgánica terciaria,

1 por ejemplo, piridina.

La oxidación con los compuestos de cromo o de manganeso mencionados, se efectúa en disolventes, tales como acetona, tetrahidrofurano o dioxano.

5 Según el tipo del agente de oxidación, la temperatura de reacción se encuentra, en general, entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

10 El producto final de la fórmula I puede transformarse, en caso de que se desee, de manera usual, en una sal por adición de ácido, fisiológicamente inocua. Ácidos adecuados para la formación de sales son, por ejemplo, hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fórmico, ácido salicílico o ácidos metanosulfónico o tolueno sulfónico, y similares.

15 El compuesto de partida III se describe en la solicitud de patente alemana P 25 31 679; éste se puede obtener, por ejemplo, por reacción de la 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-tieno[2,3f]oxazepin-2-tiona, mediante hidrato de hidrazina y un orto éster de ácido acético, de manera en sí conocida.

20 El compuesto de la fórmula I o sus sales por adición de ácido, tiene valiosas propiedades terapéuticas. Ha demostrado ser activo como ansiolítico, relajador de tensiones y sedante, en el caso de emplearse diversos métodos de ensayo farmacológicos y, además, ha mostrado un intenso efecto anticonvulsivo. Posee, además, la propiedad de reforzar considerablemente la ingestión de alimentos en mamíferos. Es digna de mención su toxicidad extra

1 ordinariamente baja.

La dosis individual se encuentra entre 0,05 y 50, preferentemente entre 0,1 y 25 mg (oral) y entre 5 y 150 mg como dosis diaria.

5 El compuesto obtenible de acuerdo con la invención puede ser administrado solo o en combinación con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas, tales como espasmolíticos o bloqueadores de los  $\beta$  receptores. Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, 10 soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Pueden obtenerse correspondientes tabletas, por ejemplo, por mezclado de la sustancia activa o de las sustancias activas, con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo, di 15 luyentes inertes, tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz o ácido alginico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato magnésico o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato 20 de vinilo). Las tabletas pueden también estar constituidas por varias capas.

25 Correspondientemente, pueden prepararse grageas por recubrimiento de núcleos, preparados análogamente a las tabletas, con agentes utilizados usualmente en recubrimientos para grageas, por ejemplo, coloidón o goma laca, goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. 30 Para conseguir un efecto de liberación retardada o para

1 evitar incompatibilidades, el núcleo puede estar constituí  
do también por varias capas. Igualmente el recubrimiento  
de grageas puede estar constituido por varias capas, para  
conseguir el efecto prolongado, pudiendo utilizarse las  
5 sustancias auxiliares mencionadas arriba en el caso de las  
tabletas.

Zumos que contienen las sustancias activas o  
combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la in-  
vención, pueden contener, además, un agente edulcorante,  
tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como  
10 un agente mejorador del sabor, por ejemplo, sustancias aro-  
máticas, tales como vainillina o extracto de naranja. Pue-  
den contener, además, sustancias auxiliares de suspensión  
o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa so-  
dica, agentes humectantes, por ejemplo productos de con-  
15 densación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sus-  
tancias protectoras como para-hidroxibenzoatos.

Soluciones inyectables se preparan de manera  
usual por ejemplo, añadiendo agentes conservantes, tales  
como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como  
20 sales alcalinas de ácido etilendiaminotetraacético, y se  
envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen una o varias sustan-  
cias activas o combinaciones de sustancias activas, pue-  
den prepararse, por ejemplo, mezclando las sustancias ac-  
25 tivas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbi-  
ta, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Pueden prepararse supositorios adecuados, por  
ejemplo, por mezclado con excipientes previstos para ello,  
30 tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus deriva

1 dos.

Ejemplo 1

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

5  
8,8 g = 20 milimoles de 8-yodo-6-(orto-cloro  
fenil)-1-metil-tieno[2,3f]triazolo[3,4a]4,1-oxazepina, se  
disuelven, agitando durante 30 minutos, en 200 ml de ácido  
10 bromhídrico concentrado, a la temperatura ambiente. La so-  
lución se vierte en 400 ml de hielo/agua, se neutraliza  
con amoníaco, se extrae por agitación con cloruro de meti-  
leno y se lava posteriormente con agua.

15 Se obtienen 9,7 g = 92% de la teoría, de [1-  
yodo-2-(5-metil-3-hidroximetil-triazolil-4)-tenil]-orto-  
clorofenil-bromometano de punto de fusión 205 a 208°C.

20 8 g = 15 milimoles de [1-yodo-2-(5-metil-3-hidro-  
ximetil-triazolil-4)-tenil]-orto-clorofenil-bromometano se  
disuelven en 200 ml de cloruro de metileno y se hierven a  
reflujo, durante 30 minutos, con 10 ml de cloruro de tio-  
nilo. Seguidamente, la mezcla de reacción se lava con  
25 hielo/agua y amoníaco diluido. Después de secar y concen-  
trar por evaporación, el residuo se tritura con éter iso-  
propílico y el producto bruto se filtra con succión. Este  
se disuelve en 200 ml de metanol y se mezcla con amoníaco  
30 gaseoso hasta que permanece constante una presión de 5 at-  
mósferas manométricas. Se calienta ahora durante 30 minu-  
tos a 40°C, se filtra después la solución con succión, a  
través de tierra de infusorios, y se concentra por evapo-  
ración. El producto se purifica por cromatografía en co-

1 lumna. Se obtienen 5,9 g = 88% de la teoría, de 8-yodo-  
-5,6-dihidro-6-orto-clorofenil-1-metil-tieno[2,3e]triazolo  
[3,4c]1,4-diazepina.

2 g del compuesto dihidrogenado se disuelven en  
200 ml de acetona y se agitan a la temperatura ambiente,  
5 durante 20 horas, con 1 g de permanganato potásico pulve-  
rizado. Se separa por filtración con succión el dióxido  
de manganeso, se concentra la solución por evaporación, y  
el residuo se hace cristalizar en éter.

Rendimiento: 1,7 g = 85% de la teoría, de punto  
10 de fusión: 255 a 257°C.

La 8-yodo-6-(orto-clorofenil)-1-metil-tieno  
[2,3f]triazolo[3,4a]4,1-oxazepina empleada como compuesto  
de partida, puede prepararse de la manera siguiente:

15 a) 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-tieno[2,3f]oxa-  
zepin-2-ona

13,5 g = 48 milimoles, de 5-(orto-clorofenil)-  
-tieno[2,3f]oxazepin-2-ona se disuelven en 500 ml de cloro  
20 formo y, agitando a la temperatura ambiente, se mezclan  
con 13 g de yodo y 8,8 g de óxido mercúrico (rojo) (10 a  
15 minutos). Después de agitar durante 8 minutos, la mez-  
cla de reacción se filtra con succión a través de tierra  
de infusorios y se extrae por lavado con solución de bicar-  
bonato sódico y, después, con solución de tiosulfato sódico.  
25 co. La fase clorofórmica seca se concentra por evaporación  
y el residuo se hace cristalizar. Los cristales liberados  
del disolvente se lavan con una pequeña cantidad de clo-  
ruro de metileno.

30 Se obtienen 15 g = 77% de la teoría, del com-

1 puesto del título, de punto de fusión 230 a 232°C.

b) 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-tieno/2,3f/oxazepin-2-tiona

5 15 g = 37 milimoles de la oxazepin-2-ona se ponen en suspensión en 80 ml de diglima y, después de añadir 6,6 g de  $P_2S_5$  y 6 g de  $NaHCO_3$ , se calienta a 55°C durante unos 5 minutos. Después de ello, la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua a neutralidad y se seca a 50°C en vacío.

10 Rendimiento: 14 g = 90% de la teoría, del compuesto del título de punto de fusión 145°C (con descomposición).

15 c) 8-yodo-6-(orto-clorofenil)-1-metil-tieno/2,3f/triazolo/3,4a/4,1-oxazepina.

20 2,1 g (5 milimoles) de la tiona se disuelven en 40 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 0,5 ml de hidrato de hidrazina. Al cabo de algunos minutos, la reacción está terminada y el disolvente se separa por evaporación en vacío. El residuo se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua, la solución seca se concentra de nuevo por evaporación, y la mezcla de reacción se hierve a reflujo, durante 30 minutos, con 20 ml de etanol y 20 ml de orto éster trietílico de ácido acético. Se filtra con succión, se concentra la solución por evaporación, y se hace cristalizar en éter.

25 30 Rendimiento: 1,6 g = 75% de la teoría, del com-

1 puesto del título, de punto de fusión 196 a 198°C.

Ejemplos de formulación

a) Grageas

Un núcleo de gragea contiene:

5	Sustancia activa de acuerdo con la invención	1,0 mg
	Lactosa	28,5 mg
	Fécula de maíz	19,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
10	Estearato magnésico	0,5 mg
		<u>50,0 mg</u>

Preparación:

15 La mezcla de sustancia activa con lactosa y fécula de maíz, se granula con una solución acuosa al 10% de gelatina, a través de un tamiz con 1 mm de abertura de mallas, se seca a 40°C y se hace pasar nuevamente a través de un tamiz. El granulado así obtenido se mezcla con estearato magnésico y se moldea por compresión.

20 Los núcleos así obtenidos se recubren de manera usual, con un recubrimiento, que se aplica con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas acabadas se pulen con cera de abejas.

25 Peso final de las grageas: 100 mg

-----

-----

-----

30

1	b) <u>Tabletas</u>	
	Sustancia activa de acuerdo con la invención	0,5 mg
	Lactosa	50,0 mg
	Fécula de maíz	43,5 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
5	Estearato magnésico	<u>1,0 mg</u>
		100,0 mg

Preparación:

La sustancia activa y el estearato magnésico se granulan con una solución acuosa de almidón soluble, el granulado se seca y se mezcla íntimamente con lactosa y fécula de maíz. La mezcla se moldea seguidamente por compresión, para dar tabletas de 100 mg de peso, que contienen 0,5 mg de sustancia activa cada una de ellas.

c) Supositorios.

15	1 supositorio contiene:	
	Sustancia activa según la invención	5,0 mg
	Masa para supositorios	1.695,0 mg

Preparación.

La sustancia finamente pulverizada se incorpora por agitación en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C, con ayuda de un homogeneizador de inmersión. La masa se vierte a 35°C, en moldes ligeramente enfriados previamente.

25

30

1

REIVINDICACIONES

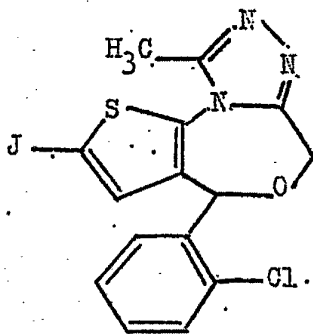
5

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

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 8-yodo-1-metil-6-orto-clorofenil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]-1,4-diazepina y sus sales por adición de ácido, fisiológicamente compatibles, caracterizado porque la 8-yodo-1-metil-6-orto-clorofenil-tieno[2,3f]triazolo[3,4a]4,1-oxazepina de la fórmula

15

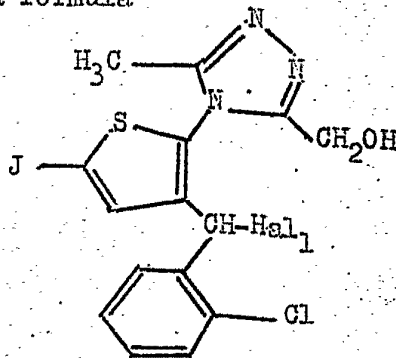


(III)

20

se desdobra primeramente por medio de un ácido mineral en el átomo de oxígeno del anillo de oxazepina, el halohidrato que se forma de la fórmula

25

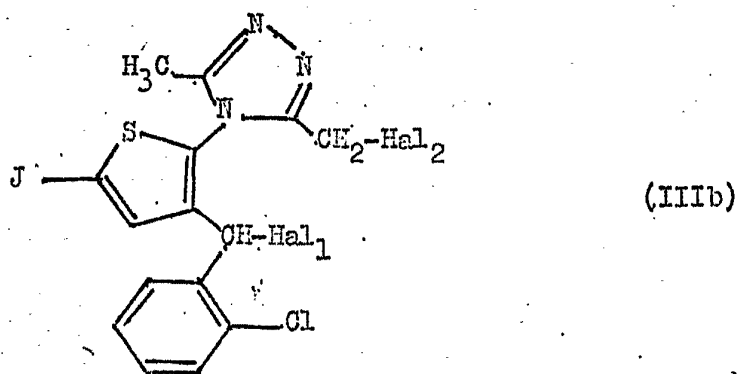


(IIIa)

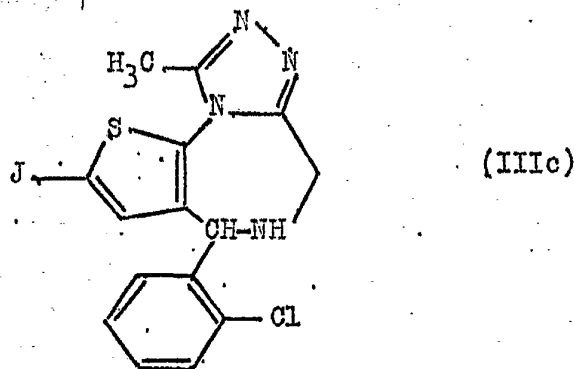
30

19108

1 en la que Hal<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno, se transforma, con un halogenuro de fósforo o de azufre, en el dihalogenuro de la fórmula



15 en la que Hal<sub>1</sub> y Hal<sub>2</sub> significan cada uno un átomo de halógeno, este dihalogenuro se hace reaccionar por medio de amoníaco o una sustancia que proporcione amoníaco, y el compuesto así obtenido de la fórmula



25 se transforma en el producto final con un agente de deshidrogenación, tal como un halógeno o un compuesto de los estados de oxidación superiores del cromo o del manganeso, y porque el compuesto final así obtenido se transforma eventualmente en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

30

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8-YODO-

1

-1-METIL-6-ORTO-CLOROFENIL-4H-s-TRIAZOLO[3,4c]TETRO[2,3e]-  
1,4-DIAZEPINA Y SUS SALES POR ADICION DE ACIDO.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

5

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

Madrid, 24.OCT.1978

P.A.

10

Alberto de Elzaburu  
For Today.

15

20

25

30

19108

VAL