

20 JUL. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Concedido el Registro de ⁽¹¹⁾ ~~ES~~ ⁽¹⁰⁾ A1
Registro de la Propiedad Industrial con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con- ⁽²¹⁾
tenido de la Memoria adjunta. ⁽²²⁾



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	466.365
FECHA DE PRESENTACION	26.1.78

⁽³⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽³¹⁾ NUMERO	⁽³²⁾ FECHA	⁽³³⁾ PAIS
P 27 03 304.1	27.1.77	Rep.Fed.Al.

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

⁽⁵⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 8-YODO-6-FENIL-4H-S-TRIAZOLO[3,4c]TIENO[2,3e]1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS EN POSICION 1"

⁽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

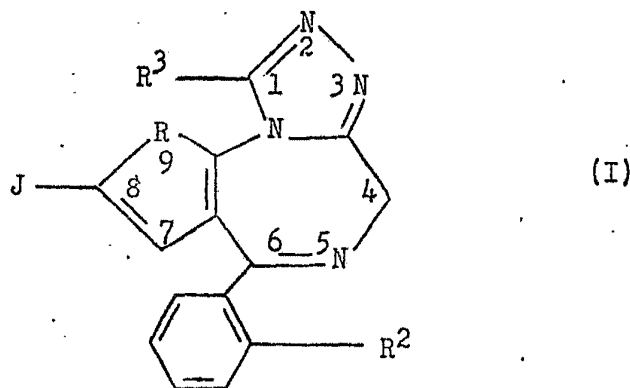
⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)

⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.803)

POOR QUALITY

La invención se refiere a nuevas 8-yodo-6-fenil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas sustituidas en posición 1, de la fórmula general



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

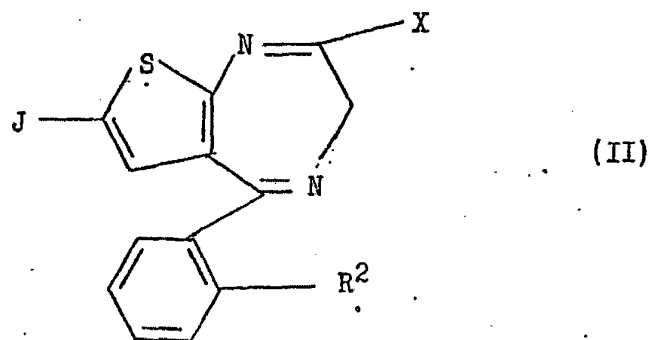
En esta fórmula:

15 R^2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo y

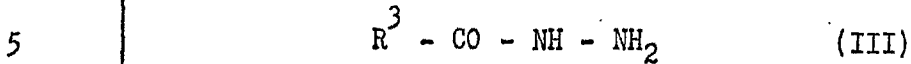
R^3 significa el grupo metoxi, un grupo cicloalcoholo $C_3 - C_6$, un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, y, en el caso de que R^2 signifique un átomo de hidrógeno o bromo, también un grupo metilo.

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido pueden ser obtenidos, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

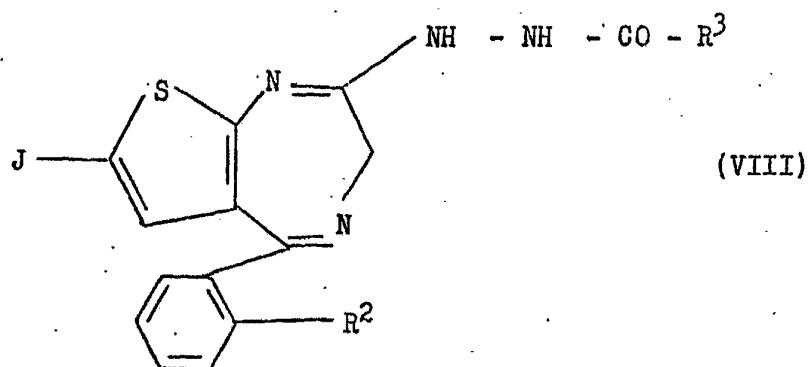


en la que R^1 y R^2 poseen los significados indicados y X significa un grupo HS-, NH_2 -, alcoxi inferior o alcoholmercapto o un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula



en la que R^3 posee el significado indicado, y transformando eventualmente, un compuesto así obtenido de la fórmula I, en una sal por adición de ácido, fisiológicamente inocua.

La reacción puede realizarse a temperaturas comprendidas entre 100 y 250°C, tanto sin disolvente como también en disolventes, tales como metanol, etanol, dioxano, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, xileno o mezclas de estos disolventes, en ausencia o en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido polifosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluenosulfónico); en general, se realiza sin aislamiento de los productos intermedios que se forman, de la fórmula

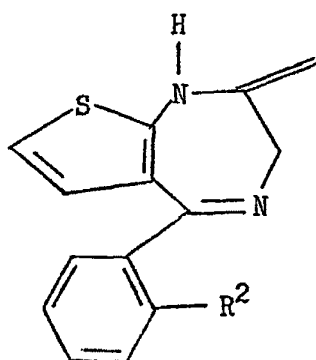


para formar el producto final, pero un aislamiento del producto intermedio, manteniendo condiciones de reacción sua-

ves (por ejemplo, a la temperatura ambiente), es posible sin dificultades.

El producto final de la fórmula I puede transformarse, si se desea, de manera usual, en una sal por adición de ácido, fisiológicamente inocua. Acidos 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 los ácidos metanosulfónico o toluenosulfónico, y similares.

Se preparan compuestos de la fórmula II, convenientemente, de manera análogamente a los compuestos descritos en la DT-OS 2 217 157, por yodación de la tieno-diazepin-3-ona de la fórmula



(IX)

yodándolos de manera usual y haciendo reaccionar con pentasulfuro de fósforo el compuesto yodado obtenido, en un disolvente tal como piridina, dimetilformamida o tetrahidrofurano o sus mezclas. Las temperaturas utilizadas en tal caso pueden encontrarse entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. De este modo, se obtiene el correspondiente compuesto 3-mercapto el cual, después de haberlo convertido en las corres-

pondientes sales con ayuda de un agente de metalización, tal como metilato sódico o amida sódica, en un disolvente, se puede transformar sin previa separación de manera usual, con agentes de alcoholación, por ejemplo yoduro de metilo, en el correspondiente compuesto metilmercapto.

Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido, tienen valiosas propiedades terapéuticas. Empleando diversos métodos de ensayo farmacológicos, han mostrado ser activos como ansiolíticos, relajadores de tensiones y sedantes y, además, han mostrado una intensa acción anticonvulsiva. Tienen además la propiedad de reforzar considerablemente la ingestión de alimentos en mamíferos. Es digna de mención su toxicidad extraordinariamente baja.

La dosis individual es de 0,05 a 50, preferentemente de 0,1 a 25 mg (oral) y de 5 a 150 mg, como dosis diaria.

Ejemplo 1

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

4,8 g de 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-3H[2,3e]tieno-1,4-diazepin-2-tiona se agitan a reflujo, durante 2 horas, con 50 ml de alcohol absoluto y 4 g de hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se eluye con cloruro de metileno que contiene 5% de metanol, a través de gel de sílice, y se recristaliza en acetonitrilo.

Se obtienen 5,3 g = 91,3% de la teoría, del compuesto del título, de punto de fusión: 233 a 235°C.

El compuesto de partida se obtuvo de la mane-

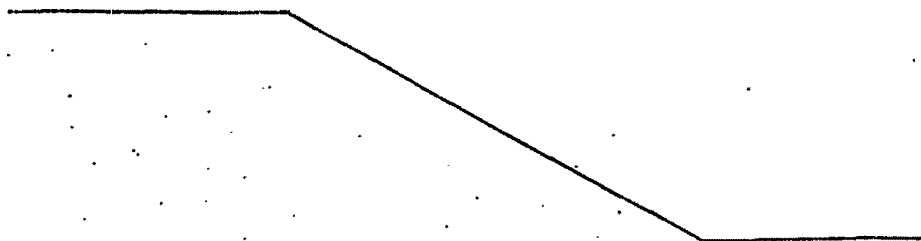
ra siguiente:

5 a) 5 g de 5-(orto-clorofenil)-3H[2,3e]tieno-1,4-diazepin-2-ona se ponen en suspensión en 200 ml de cloroformo y, alternativamente, se incorporan en total 3,3 g de HgO y 4,9 g de yodo. Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se filtra con succión de los cristales precipitados y se lavan éstos, hasta reacción neutra, con bicarbonato sódico y con tiosulfato sódico. Después de concentrar por evaporación y de recrystalizar el residuo en alcohol, se obtiene la 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-10 -3H[2,3e]tieno-1,4-diazepin-2-ona, de punto de fusión 222 a 224°C, con un rendimiento de 6,4 g = 87,7% de la teoría.

15 b) 6,4 g del compuesto 7-yodado se agitan en 100 ml de piridina y 6,2 g de P₂S₅, durante 4 horas, a 70-80°C. La mezcla de reacción se descompone seguidamente en 200 ml de solución de cloruro sódico y hielo. Los cristales resultantes se lavan con éter.

20 Se obtienen 6,1 g = 92,4% de la teoría, de 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-3H[2,3e]tieno-1,4-diazepin-2-tiona, de punto de fusión: 202°C.

Análogamente al ejemplo 1 se prepararon los siguientes productos finales:



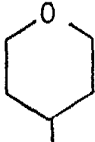


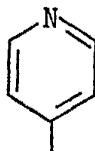
5

10

15

20

25

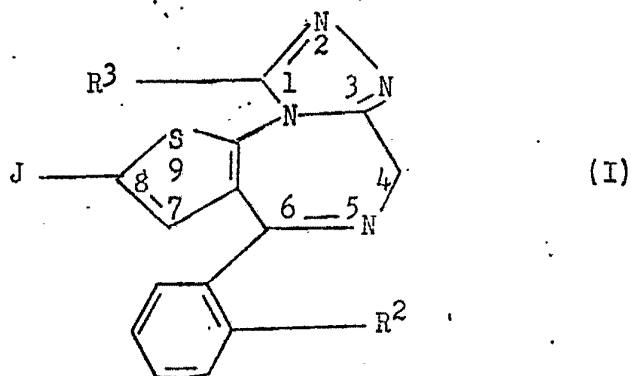
Ejemplo.	R ²	R ³	Punto de fusión °C
2	Cl		228 a 230
3	Cl	H	218 a 220
4	Cl	Br	225 a 226
5	Cl	Cl	222 a 224
6	Cl		220 a 222
7	Cl		223 a 225
8	Cl	-OCH ₃	201 a 203
9	Cl		160 (con des- composición)
10	Br	CH ₃	231 a 233
11	H	CH ₃	250 a 251

04048

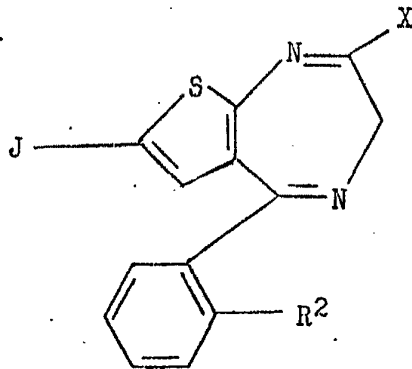
- REIVINDICACIONES -

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 nuevas 8-yodo-6-fenil-4H-s-triazolo [3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas sustituidas en posición 1 de la fórmula general



25 en la que R^2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, R^3 significa el grupo metoxi, un grupo cicloalcohilo $C_3 - C_6$, un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que contiene un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno y, en el caso de que R^2 signifique un átomo de hidrógeno o un átomo de bromo, significa también un grupo metilo, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatible, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

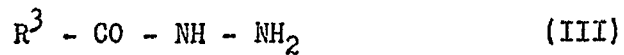


(II)

5

10 en la que R^1 y R^2 poseen los significados indicados, y X significa un grupo HS-, NH_2 -, un grupo alcoxi inferior o un grupo alcoholmercapto o un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula

15



20

en la que R^3 posee el significado indicado, y porque; eventualmente, un compuesto de la fórmula I así obtenido, se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 8-YODO-6-FENIL-4H-s-TRIAZOLO[3,4c]TIENO[2,3e]1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS EN POSICION 1.

25

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

04048

P-

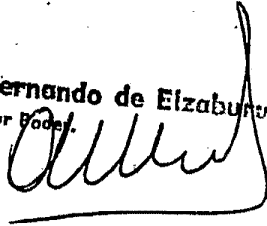
Hoja n.º 9

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

Madrid, 09.MAY 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



04048

FB.