

ESPAÑA

Concedida el 1.º de febrero de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A 1
(21)	407292	
(20)	FECHA DE PRESENTACION	
	24-Febrero-1.978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NÚMERO		
P 27 08 121.6	25-2-77	R.F.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C070//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TRIAZOLO-TIENO-DIAZEPIN-1-ONAS"

(71) SOLICITANTE (S)
C.H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/578 We/inw)

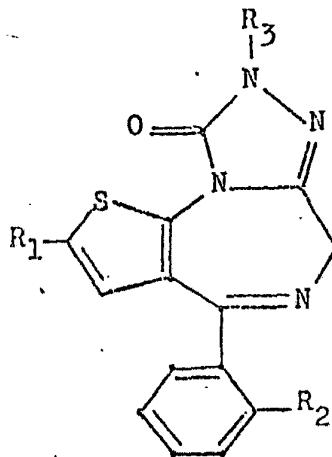
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

(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
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.182)

1 La invención se refiere a un procedimiento para
preparar nuevas triazolo-tieno-diazepin-1-onas de la fórmula general



en la que

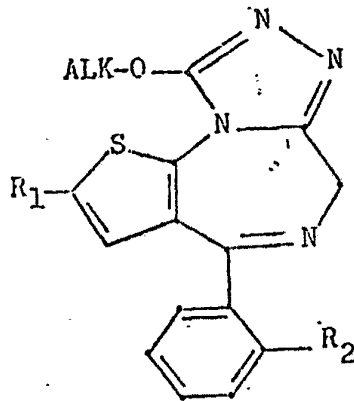
R_1 significa un átomo de cloro, bromo o yodo,

15 R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno, y

R_3 significa hidrógeno o un grupo alcohol o hidroxialcoholo inferior.

Se pueden obtener los nuevos productos finales mediante hidrólisis cuidadosa de un compuesto 1-alcoxilico de la fórmula general

20



en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados arriba

1 ba y Alk significa un grupo alcoholo inferior.

5 La hidrólisis se efectúa en medio ácido, preferen-
temente empleando un hidrácido halogenado, a temperaturas
comprendidas entre la temperatura ambiente y la temperatu-
ra de reflujo de la mezcla de reacción, preferentemente
a la temperatura de reflujo. Los compuestos de la fórmula
general II pueden ser disueltos en este caso en disolven-
tes, tales como alcoholes inferiores u otros disolventes
orgánicos, que no influyen sobre la reacción; sin embargo
10 la hidrólisis es realizable incluso sin adición de un di-
solvente.

Con el procedimiento se obtienen buenos rendi-
mientos.

15 Un producto final de la fórmula general I, en el
que R_3 significa hidrógeno, mediante tratamiento con hi-
druro de sodio, amida de sodio o alcoholatos de sodio en
tetrahydrofurano, dioxano o un alcohol inferior, puede
transformarse fácilmente en la sal de metal alcalino co-
rrespondiente; mediante reacción con un agente usual de
20 alcoholación, tal como un halogenuro de alcoholo, un sul-
fato de tosilato de dialcoholo o - para la preparación de
compuestos de hidroxialcoholo - con un epóxido se obtiene
el correspondiente compuesto N-alcohílico o N-hidroxialco-
hílico ($R_3 =$ alcoholo inferior o hidroxialcoholo).

25 Las sustancias de partida de la fórmula general
II son conocidas por la bibliografía; éstas pueden obte-
nerse por ejemplo según el método citado en la DOS 24 30 041
mediante halogenación de una tienotriazolobenzodiazepina
no sustituida en posición 1 e intercambio del átomo de
30 halógeno por un grupo alcoxi.

1 Los compuestos de la fórmula general I tienen propiedades terapéuticas valiosas. En ensayos farmacológicos se han manifestado como eficaces ansiolítica, anticonvulsiva y sedativamente, con toxicidad extraordinariamente

5 pequeña, y como superiores a conocidas triazolo-tieno-diazepinas.

Por ejemplo para la 8-bromo-6- (orto-clorofenil)-4H-s-triazolo [3,4-c] tieno [2,3-e] 1,4-diazepin-1-ona, se obtuvieron en los ensayos designados los valores citados

10 a continuación:

Compuesto	Antagonismo de Pentetrazol Ratón	Antagonismo de Pentetrazol Rata	Situación conflictiva Rata	DL ₅₀ ratón mg/kg
	DE ₅₀ mg/kg	DE ₅₀ mg/kg	DT ₁₀ mg/kg	

8-bromo-6-
(ortocloro-
fenil) 4H-
-s-triazolo

20 [3,4-c] tie 0,37 1,9 1,25 >2000
no [2,3-e]
1,4-diazepin-
-1-ona

25 Para los ensayos se emplearon ratones albinos (NMRI) de 20 a 25 g de peso corporal o ratas albinas (FW 49) de 140 a 200 g de peso corporal. Las sustancias de ensayo se suspendieron en aceite de oliva y en todos los casos se llevaron al estómago por medio de sonda esofágica.

1. Antagonismo de Pentetrazol:

30 Dosis, con la que se suprime en un 50% de los animales el

1 efecto letal de 125 mg/kg de pentilentetrazol, que se administra por vía intraperitoneal 1 hora después de la administración de la sustancia de ensayo (M.I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 [1965]).

5 2. Situación conflictiva (inhibición de evitación pasiva): Dosis, con la cual los animales que se encuentran en una situación conflictiva, pulsán diez veces un botón, para obtener una píldora de pienso, aun cuando una señal conectada al mismo tiempo indica que juntamente con la píldora de pienso se efectúa un castigo en forma de una descarga eléctrica (J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn., 149, 243 [1964]).

10 3. DL₅₀
Dosis con la que sobrevive 50% de los animales (Litchfield y Wilcoxon, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 99 [1949]).

15 Los valores indicados se determinaron gráficamente en todos los ensayos. La dosis individual de las sustancias según la invención está comprendida entre 0,1 y 50, preferentemente entre 0,5 y 25 mg (por vía oral) y entre 5 y 150 mg como dosis diaria.

20 Los compuestos obtenibles según la invención pueden pasar a utilizarse solos o en combinación con otras sustancias activas según la invención. Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletadas adecuadas pueden obtenerse, por ejemplo, mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como fécula de maíz

1 o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gela-
tina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio
o talco y/o agentes para lograr el efecto de liberación re-
6 tardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelu-
losa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vini-
lo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Correspondientemente pueden prepararse grageas
recubriendo núcleos, preparados análogamente a las table-
tas, con agentes empleados usualmente en recubrimientos
10 de grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábi-
ga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para obtener un
efecto de liberación retardada o para evitar incompatibi-
lidades, el núcleo puede constar también de varias capas.
Asimismo la envoltura de grageas puede constar también de
15 varias capas para obtener un efecto de liberación retarda-
da, pudiendo emplearse las sustancias auxiliares menciona-
das arriba en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas o combinaciones
de sustancias activas según la invención pueden contener
20 además un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclama-
to, glicerina o azúcar así como un agente mejorador del
sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vai-
nillina o extracto de naranja. Pueden contener además sus-
tancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, ta-
25 les como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes,
por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos
con óxido de etileno, o sustancias protectoras, tales como
para-hidroxibenzoatos.

Soluciones inyectables se preparan de manera usual,
30 por ejemplo con adición de agentes de conservación, tales

1 como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético y se envasan en frascos para inyectables o ampollas.

5 Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita y encapsulándolas en cápsulas de gelatina.

10 Supositorios adecuados pueden prepararse por ejemplo mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Ejemplo 1

8-bromo-6- (orto-clorofenil)-4H-s-triazolo [3,4-c] tieno [2,3-e] 1,4-diazepin-1-ona.

15 12,3 g = 0,03 moles de 8-bromo-6- (orto-clorofenil)-1-metoxi-4H-s-triazolo [3,4-c] tieno [2,3-e] 1,4-diazepina se hierven a reflujo en 300 ml de ácido bromhídrico al 48% durante 2 horas, a continuación se diluyen con 500 ml de agua y después de enfriar se filtran con succión
20 los cristales. Se recogen en cloruro de metileno; la solución se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca y se concentra por evaporación. El residuo se re-cristaliza en metanol. Se obtiene el compuesto del título en un rendimiento de 10 g = 85% de la teoría, de punto de
25 fusión 235 a 238°C.

Análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes:

Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión °C
2	8-cloro-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo [3,4-c] tieno [2,3-e]1,4-diazepin-1-ona	219-222

1	Ejemplo	Compuesto	Punto de fusión °C
5	3	8-bromo-6-(orto-bromofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona	212-214
4	4	8-yodo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona	215-217
10	5	8-cloro-6-fenil-4H-s-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona	170-172

Ejemplo 6

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-2-metil-4H-2-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona

15 2 g = 0,005 moles de 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona (véase ejemplo 1) se disuelven en 50 ml de tetrahidrofurano y se mezclan paulatinamente con 250 mg de una dispersión de hidruro de sodio al 50%. Después de agitar aproximadamente durante una hora, precipita la sal sódica. Se mezcla ésta con 3 ml de yoduro de metilo y se agita durante 2 horas a 60°C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se diluye con agua y el compuesto del título se extrae agitando con cloruro de metileno. Después del secado se cromatografía sobre SiO₂ y se obtienen finalmente 1,2 g = 60% de la teoría del compuesto del título del punto de fusión de 136 a 137°C.

20

25

Ejemplo 7

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-2- $\overline{[3-hidroxi-etil]}$ -4H-s-triazolo $\overline{[3,4-c]}$ tieno $\overline{[2,3-e]}$ 1,4-diazepin-1-ona

2 g = 0,005 moles de 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-

1 -4H-s-triazolo [3,4-c] tieno [2,3-c]1,4-diazepin-1-ona se
disuelven en 50 ml de metanol al 95% y después de adición
de 0,1 ml de Tritón B y 5 ml de óxido de etileno se deja
reposar durante 1 semana a temperatura ambiente. Se concen-
5 tra por evaporación en vacío, se recoge el residuo en clo-
ruro de metileno y se cromatografía sobre una columna de
SiO₂. Se eluye con cloruro de metileno, al que se añade 2%
de metanol. Se obtienen 0,7 g = 34% de la teoría, del com-
puesto del título de punto de fusión de 112 a 115°C.

10

15

20

25

30

080978

1

REIVINDICACIONES

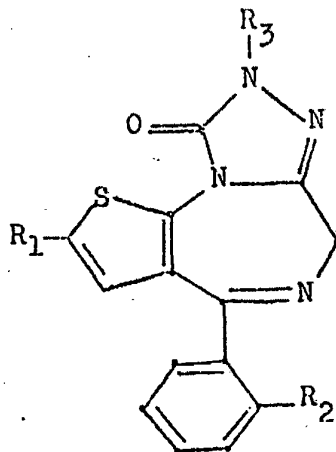
5

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 triazolo-tienc-diazepin-1-onas de la fórmula general

15

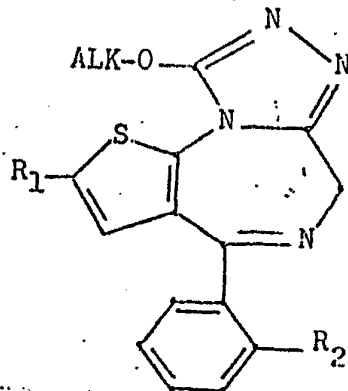


I

20

en la que R_1 significa un átomo de cloro, de bromo o de yodo, R_2 significa hidrógeno o un átomo de halógeno y R_3 significa hidrógeno o un grupo alcoholo o hidroxialcoholo inferior, que se caracteriza porque se somete a hidrólisis cuidadosa un compuesto de la fórmula general

25



II

30

080978

1 en la que R_1 y R_2 tienen los significados indicados arriba
y Alk significa un grupo alcoholo inferior, y por el hecho
de que, si se desea, un compuesto obtenido de esta forma se
alcohila o hidroxialcohila en posición 2 de manera usual.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de triazo-
lo-tieno-diazepin-l-onas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de DIEZ hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 19 SET. 1978

P.A.

15 **Fernando de Elizaburu**
Por Poder.

20

25

30

080978

VAL