

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

20 NOV. 1978

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	469624		
		22	FECHA DE PRES. TAC.		
			09. MAY 1978		



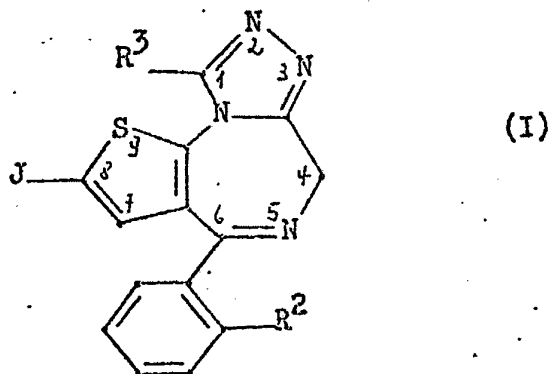
ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO P 27 03 304.1		32 FECHA 27.1.77	33 PAIS Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 4/12/14 ; A61K 31/55	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 466.365	
64 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 8-YODO-6-FENIL-4H-8-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. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ			

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



y a sus sales por adición de ácido, fisiológicamente compa-
tibles.

En esta fórmula:

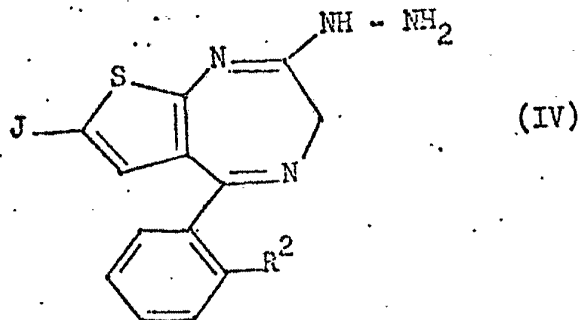
15 R^2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bro-
mo y

R^3 significa el grupo metoxi, un grupo cicloalco-
hilo $C_3 - C_6$, un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insa-
turado, que contiene un átomo de oxígeno, azufre o nitróge-
no, y, en el caso de que R^2 signifique un átomo de hidróge-
no 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, hacien-
do reaccionar un compuesto de la fórmula

25



1 en la que R^1 y R^2 poseen los significados indicados, con
un ácido de la fórmula general



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

10 La reacción transcurre utilizando un derivado funcional adecuado de ácido acético, por ejemplo, un ortó-éster de la fórmula $R^3-\text{C}(\text{OR}')_3$, un iminoéter de la fórmula $R^3-\text{C}(=\text{NH})-\text{OR}'$, un éster de la fórmula $R^3-\text{COOR}''$ (por ejemplo un éster de metilo, etilo o nitrofenilo), un anhídrido de ácido de la fórmula $(R^3-\text{CO})_2\text{O}$, o un halogenuro de ácido de la fórmula $R^3-\text{CO}-\text{Hal}$. En tal caso R' significa un grupo alcohol inferior y R'' el radical de un alcohol alifático, aralifático o aromático. Los iminoéteres se emplean, usualmente, en forma de sus sales con ácidos minerales, por
15 ejemplo, como clorhidrato.

20 Las condiciones de reacción pueden elegirse según el derivado de ácido empleado. De una manera totalmente general, la reacción puede realizarse tanto sin como con disolvente (por ejemplo, en metanol, etanol, cloroformo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno o mezcla de estos
25 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). También es útil la presencia de una base, por ejemplo,
30

1 2-metilimidazol como catalizador. La temperatura de reac-
ción se encuentra entre 0°C y 300°C, preferentemente entre
20°C y 180°C.

5 El producto final de la fórmula I puede transfor-
marse, si se desea, de manera usual, en una sal por adición
de ácido, fisiológicamente inocua. Ácidos adecuados para
la formación de sales son, por ejemplo, hidrácidos haloge-
nados, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico,
10 ácido ciclohexilsulfámico, ácido cítrico, ácido tartárico,
ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fórmico, ácido sali-
cílico o los ácidos metanosulfónico o toluenosulfónico, y
similares.

Los derivados de hidrazina de la fórmula general
15 IV se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de
la fórmula II con hidrazina. Esto puede efectuarse en uno
de los disolventes antes mencionados, pudiendo estar pre-
sente, si se desea, uno de los catalizadores ácidos antes
mencionados. La temperatura se encuentra convenientemente
entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo
20 de la mezcla de reacción.

El compuesto de la fórmula I o sus sales por adi-
ción de ácido, tiene valiosas propiedades terapéuticas.
Empleando diversos métodos de ensayo farmacológicos, ha
mostrado ser activo como ansiolítico, relajador de tensio-
25 nes y sedante y, además, ha mostrado una intensa acción an-
ticonvulsiva. Tiene además la propiedad de reforzar consi-
derablemente la ingestión de alimentos en mamíferos. Es
digna de mención su toxicidad extraordinariamente baja.

La dosis individual es de 0,05 a 50, preferente-
30 mente de 0,1 a 25 mg (oral) y de 5 a 150 mg, como dosis

1 -diaria.

Ejemplo 1

5 8-yodo-1-ciclohexil-6-orto-clorofenil-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina.

10 5,5 g de 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-3H[2,3e]tieno-1,4-diazepin-2-tiona se agitan a la temperatura ambiente, durante 1 hora, con 120 ml de tetrahidrofurano y 2,3 g de hidrato de hidrazina. Después de ello, los cristales precipitados se filtran con succión en vacío y se recristalizan en éter.

Se obtienen 4,8 g = 96% de la teoría, de 7-yodo-5-(orto-clorofenil)-2-hidrazino-3H[2,3e]tieno-1,4-diazepina, de punto de fusión 145°C (con descomposición).

15 4,8 g del compuesto de hidrazina se agitan a reflujo, durante 2 horas, con 50 ml de alcohol absoluto y 30 ml de éster etílico de ácido ciclohexanocarboxílico, la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se eluye con cloruro de metileno que contiene 20 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.

25 El compuesto de partida se obtuvo de la manera siguiente:

30 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

1 - los cristales precipitados y se lavan éstos, hasta reac-
ción neutra, con bicarbonato sódico y con tiosulfato sódico.
Después de concentrar por evaporación y de recristali-
5 zar el residuo en alcohol, se obtiene la 7-yodo-5-(orto-
-clorofenil)-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.

b) 6,4 g del compuesto 7-yodado se agitan en 100
ml de piridina y 6,2 g de P_2S_5 , durante 4 horas, a 70-80°C.
10 La mezcla de reacción se descompone seguidamente en 200 ml
de solución de cloruro sódico y hielo. Los cristales resul-
tantes se lavan con éter.

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

Análogamente al ejemplo 1 se prepararon los si-
guientes productos finales:

20

25

30

3048

1

5

10





15

20

25

30

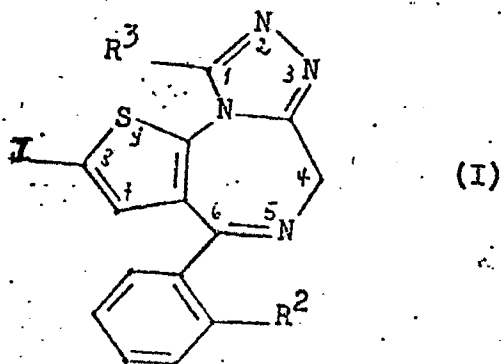
3048

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 descomposición)
10	Br	CH ₃	231 a 233
11	H	CH ₃	250 a 251

- REIVINDICACIONES -

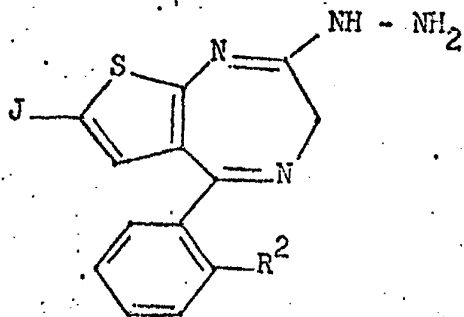
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en la que R^2 significa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, 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 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 con un compuesto de la fórmula

1



(IV)

5

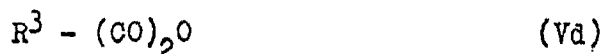
en la que R^1 y R^2 poseen los significados indicados, con un ácido de la fórmula general

10



en la que R^3 posee el significado indicado o con un derivado funcional de este ácido, de las fórmulas

15



20



en las que R^3 posee el significado arriba mencionado, R' significa un grupo alcoholo inferior, y R'' significa el radical de un alcohol alifático, aralifático o aromático, y porque, eventualmente, un compuesto de la fórmula I así obtenido, se transforma en una sal por adición de ácido fisiológicamente inocua.

25

2ª.- 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.

30

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

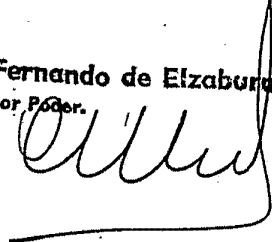
1 -cede y con los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 09. MAY 1978
P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

DNM 30

3048