

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

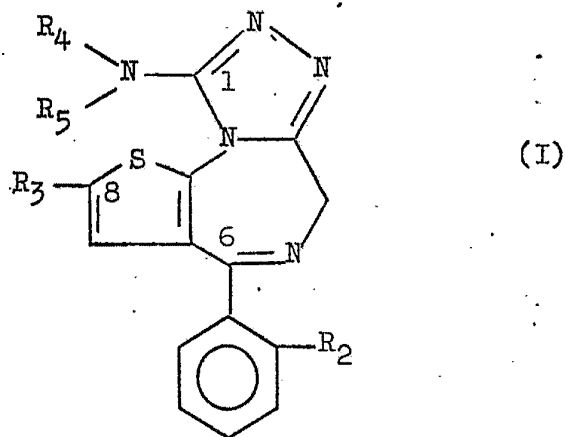
482437 A1

11	NUMERO
19	ES
21	
22	FECHA DE PRESENTACION
	12.7.79

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 28 30 782.6		13.7.78		Rep. Fed. Al.
CADUCADO					
43	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C02D 495/14, A61K 31/55		
54	TITULO DE LA INVENCION				
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4H-2-TRIAZOLO- [3,4c]TIENO[2,3e]1,4-DIAZEPINAS SUSTITUIDAS"				
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. Claus Schneider, Dr. Walther Sirrenberg, Dr. Erich Lehr, Dr. Karin Böke y Dr. Franz Josef Kuhn				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ			(P.- 72.209)	

Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general



donde

R₂ significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

15 R₃ significa cloro o bromo o un radical alcohilo con 1 - 3 átomos de carbono y

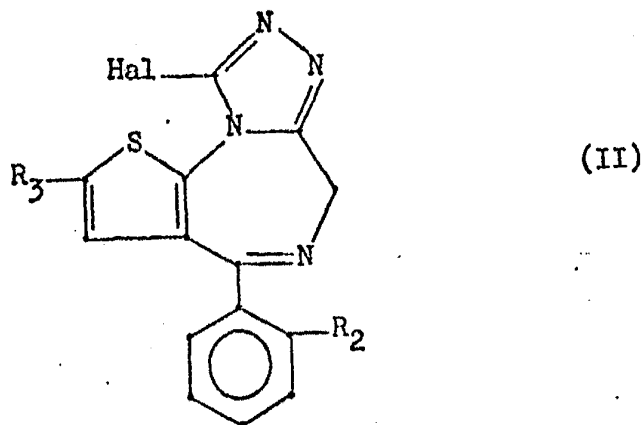
R₄ y R₅, que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono o un radical hidroxialcohilo con 2 - 3 átomos de carbono o
 20 ambos radicales forman conjuntamente una cadena de alcoholeno de 4 ó 5 miembros, que puede estar eventualmente sustituida una hasta dos veces con metilo, y pudiendo contener el anillo de 6 miembros, eventualmente como otro heteroátomo, un átomo de oxígeno.

25

Los nuevos compuestos de la fórmula general I

pueden obtenerse

por reacción de un compuesto de la fórmula general



en donde

R_2 y R_3 tienen los significados mencionados anteriormente, con una amina de la fórmula general



donde

R_4 y R_5 tienen los significados mencionados anteriormente.

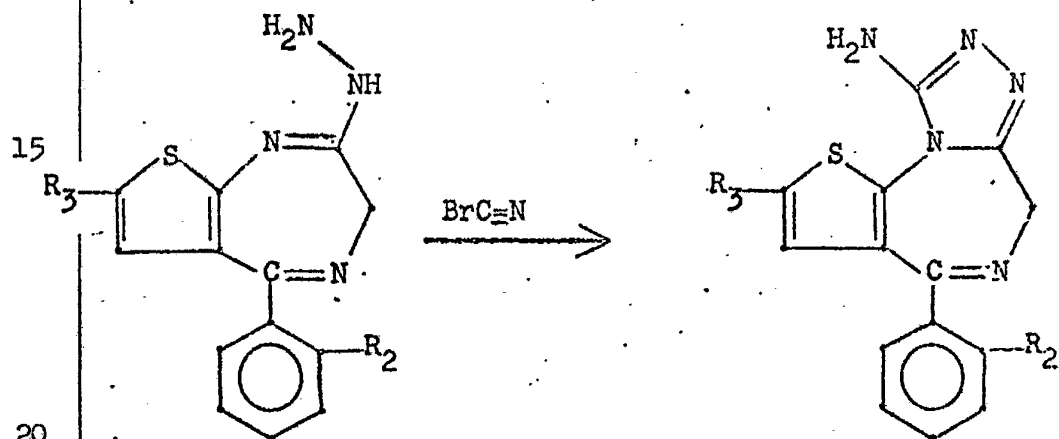
La reacción de compuestos de la fórmula general II con una amina de la fórmula III se efectúa sin disolventes o en disolventes tales como benceno, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados tales como te

25

tracloruro de carbono o cloruro de metileno, preferentemen
te a la temperatura de ebullición del disolvente empleado
en cada caso. En el caso de la reacción con aminas infe-
riores (dimetilamina, dietilamina, etc.) la reacción se
5 efectúa preferentemente en un autoclave.

La duración de la reacción es dependiente del ma
terial de partida utilizado y puede oscilar entre unos po
cos minutos y varias horas.

Los compuestos 1-amínicos (R_4 y R_5 = hidrógeno)
10 se obtienen por reacción de una 2-hidrazino-tieno[2,3e]1,4-
-diazepina con bromocianógeno según el esquema siguiente:



Véase a este respecto: K.T. Potts y C. Hirsch, J. Org.
Chem. 33, 143 (1968).

25 Como disolventes son adecuados alcoholes, bence-
no, tolueno e hidrocarburos halogenados.

En caso deseado estos compuestos pueden ser alcohilados de manera usual. Como agentes de alcohilación sirven preferentemente halogenuros de alcohol, sulfatos de dialcoholo o ésteres de ácido toluenosulfónico; en tal caso se emplean disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida o alcoholes inferiores, pero se puede realizar también la alcohilación sin adición de un disolvente. En el caso de introducción de un radical hidroxialcoholo se recomienda la reacción con un óxido de alcoholeno.

Según los procedimientos precedentes pueden obtenerse por ejemplo los siguientes productos finales:

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

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

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

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

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

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(N-metil-N-etilamino)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-n-propilamino-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

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

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-di-n-butilamino-
-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

5 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-N-metil-N-(β -hi-
droxietyl)-amino-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diaze-
pina,

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-di-(β -hidroxietil)-
-amino-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

10 8-etil-6-(orto-clorofenil)-1-dimetilamino-4H-s-
-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

8-cloro-6-(orto-clorofenil)-1-dimetilamino-4H-
-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

15 8-bromo-6-fenil-1-dimetilamino-4H-s-triazolo-
[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

8-bromo-6-(orto-bromofenil)-1-dimetilamino-4H-
-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

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

20 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(2',-4'-dimetilpi-
peridino)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

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

25 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(2'-metilmorfoli-
no)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(4'-metilpiperidino)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepina,

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

5 Los compuestos de partida de la fórmula general II son conocidos de la bibliografía.

Los productos finales de la fórmula general I tienen valiosas propiedades terapéuticas. Así, en la realización de diferentes métodos de ensayo farmacológicos se hallaron propiedades amortiguadoras, ansiolíticas y re-
10 lajantes. En el caso de ensayos de adiestramiento se manifestó además que los nuevos compuestos poseen un pronunciado efecto neuroléptico. Este efecto fue hallado por medio del comportamiento activo señalado de evitación de
15 castigo (evitación activa discriminada) según un ensayo modificado de Dobrin, P.B., Rhyne, Arch. Int. Pharmacodyn. 178, 351-356 (1969).

En tal caso se manifestó especialmente que las nuevas sustancias reprimen solamente las oportunas acciones de evitación, en cambio dejan totalmente intacta la
20 reacción ante el choque inmediato. Tal efecto selectivo se valora en el caso de los neurolépticos habituales en el comercio, tales como por ejemplo Cloropromazina, como fuerte indicio de propiedades activas neurolépticas. (Cook, L.,
25 Sepinwall, J., Proceedings of the sixth international con

gress of pharmacology. Volumen 3 - Central Nervous system and behavioral pharmacology. Oxford: Pergamon 1976 b).

Es digno de mención además que esta selección es pronunciada de manera especialmente intensa en el caso presente y supera claramente la de los productos comerciales.

Por consiguiente los nuevos compuestos son especialmente adecuados para suprimir estados de excitación y de angustia psicomotores, tal como aparecen por ejemplo en el caso de la esquizofrenia, pero no causando este efecto de apaciguamiento y relajación ninguna perturbación del grado de vigilia (vigilancia).

Como especialmente activos se han manifestado los productos finales de la fórmula general I, en los que R_2 significa cloro, R_3 significa bromo y R_4 y R_5 significan grupos alcohilo inferiores o un radical β -hidroxietilo.

La dosis individual de las sustancias conformes a la invención se encuentra en 0,05 hasta 50, preferentemente en 0,1 hasta 25 mg (por vía oral) y en 5 hasta 150 mg como dosis diaria.

Los compuestos obtenibles conforme a la invención pueden pasar a utilizarse solos o en combinación con otras sustancias activas conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como espasmolíticos o blo-

queadores de β -receptores. Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Tabletas correspondientes pueden obtenerse, por ejemplo, por
5 mezclado de la o de 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 o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón
10 o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para la consecución del efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.
15

Correspondientemente, pueden prepararse grageas por recubrimiento de núcleos, preparados análogamente a las tabletas, con agentes empleados habitualmente en recubrimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma laca,
20 goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para la consecución de un efecto de liberación retardada o para evitar incompatibilidades el núcleo puede constar también de varias capas. Igualmente la envoltura de la gragea puede constar también de varias capas para la consecución de
25 un efecto de liberación retardada, pudiendo emplearse las

sustancias auxiliares mencionadas anteriormente en el caso de las tabletas.

Zumos de las sustancias activas conformes a la invención o de combinaciones de sustancias activas pueden
5 contener adicionalmente un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainillina o extracto de naranjas. Pueden
10 contener además sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales 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 habitual, por ejemplo, con adición de agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiaminotetraacético y se envasan en viales para inyección o ampollas.

20 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.

25 Supositorios adecuados pueden prepararse, por

ejemplo, mezclando con excipientes previstos para ello, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

Ejemplo 1

5

1-dimetilamino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo/3,4c7tieno/2,3e71,4-diazepina

10

0,01 moles = 4,5 g de 1,8-dibromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo/3,4c7tieno/2,3e71,4-diazepina son calentados con 50 ml de dimetilamina en 150 ml de dioxano durante 1 hora a 100°C en un autoclave. Se separa el disolvente por destilación, se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno, se separa la fase en cloruro de metileno, se la lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se vierte el residuo sobre una columna de SiO₂ y se eluye la sustancia con cloruro de metileno/metanol 98 : 2. Después de separar el disolvente por destilación se obtiene a partir de acetato de etilo 2,2 g = 52% de la teoría del compuesto del título de punto de fusión 166 - 168°C.

15

20

Ejemplo 2

1-amino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo/3,4c7tieno/2,3e71,4-diazepina

25

0,013 moles = 5 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-7-bro

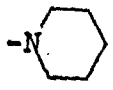
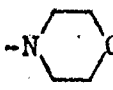
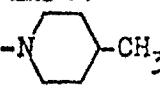

mo-tieno/2,3e/1,4-diazepina son calentados durante 30 minutos a 60°C con 100 ml de etanol, 1,4 g de bromocianógeno y 1,4 g de carbonato de sodio. Se concentra por evaporación, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se cromatografía sobre SiO₂. El rendimiento es de 1,5 g = 29% de la teoría de punto de fusión 251 - 252°C (en etanol).

Ejemplo 3

10 1-dimetilamino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina

395 mg de 1-amino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo/3,4c/tieno/2,3e/1,4-diazepina son llevados a ebullición a reflujo conjuntamente con 5 ml de ácido fórmico al 85% y 2 ml de solución de formalina al 30% durante 15 horas. Después de enfriar, se extrae el producto de reacción por agitación con cloruro de metileno. La fase orgánica es concentrada por evaporación y el residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice. A partir de los eluatos se obtienen 250 mg del compuesto del título de punto de fusión 164 - 166°C (= 60% de la teoría).

Análogamente a los ejemplos 1 - 3 se obtuvieron los siguientes productos finales

Ejemplo nº	$-N \begin{matrix} R_4 \\ R_5 \end{matrix}$	R ₂	R ₃	P.f. °C
4	$-NH-CH_3$	Cl	Br	166 - 168
5	$-NH-C_2H_5$	Cl	Br	224 - 226
6	$-N(C_2H_5)_2$	Cl	Br	143 - 145
7		Cl	Br	224 - 226
8		Cl	Br	205 - 207
9	$-N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_2-CH_2-OH \end{matrix}$	Cl	Br	175 - 176
10		Cl	Br	180
11		Cl	Br	209 - 210
12	$-N(CH_3)_2$	Cl	C ₂ H ₅	130 - 132
13	$-N(CH_3)_2$	Cl	Cl	154 - 155
14	$-N(CH_3)_2$	H	Br	216 - 217
15	$-N(CH_3)_2$	Br	Br	171
16	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	Cl	Br	148 - 150

Ejemplos de formulación

Grageas

1 núcleo de gragea, contiene:

Sustancia activa conforme a la invención

1,0 mg

Lactosa

28,5 mg

25

Fécula de maíz	19,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5

Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa de gelatina al 10% a través de un tamiz de 1 mm de anchura de malla, es secada a 40°C y es hecha pasar de nuevo a través de un tamiz. El granulado obtenido de esta manera se mezcla con estearato de magnesio y se prensa. Los núcleos obtenidos de esta manera son recubiertos de manera habitual con una envoltura, que se aplica con ayuda de una suspensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y goma arábiga. Las grageas terminadas se pulen con cera de abejas.

Peso final de la gragea: 100 mg

15

b) Tabletetas

20	Sustancia activa conforme a la invención	0,5 mg
	Lactosa	50,0 mg
	Fécula de maíz	43,5 mg
	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
25		100,0 mg

11079

Preparación:

5 La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. La mezcla es prensada luego para formar tabletas de 100 mg de peso, que contienen cada vez 0,5 mg de sustancia activa.

c) Supositorios

10. 1 supositorio contiene:

Sustancia activa conforme a la invención	5,0 mg
Masa para supositorios	1.695,0 mg

Preparación:

15. La sustancia finamente pulverizada es incorporada agitando con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa se vierte a 35°C en moldes ligeramente enfriados de antemano.

20 d) Ampollas (soluciones inyectables)

Composición:

Sustancia activa conforme a la invención	0,5 partes en peso
Pirosulfito de sodio	1,0 partes en peso

25

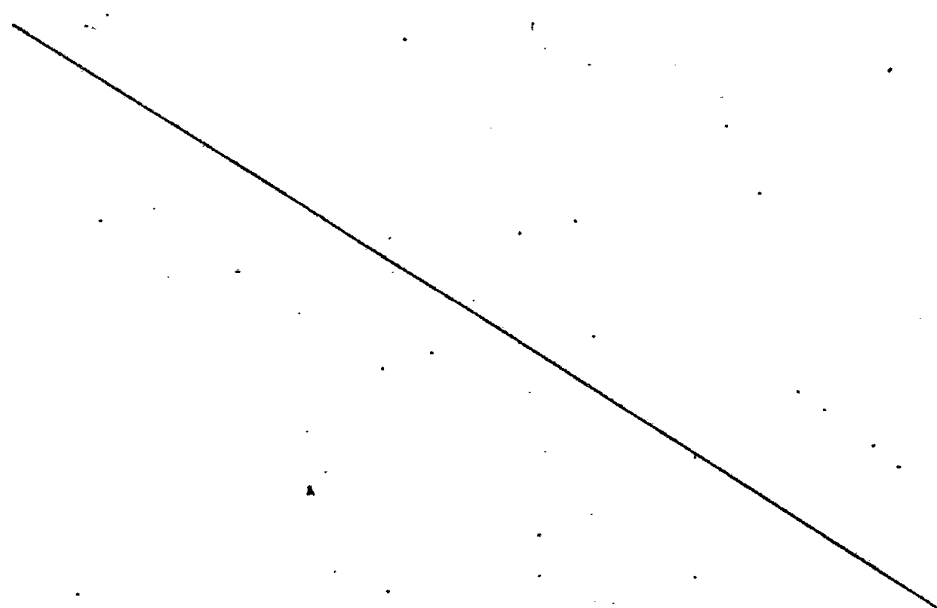
Sal disódica de ácido etilendiami-
notetraacético 0,5 partes en peso
Cloruro de sodio 8,5 partes en peso
Agua doblemente destilada hasta 1.000,0 partes en peso

5

Preparación:

10

La sustancia activa y las sustancias auxiliares son disueltas en una cantidad suficiente de agua y se llevan a la concentración deseada con la cantidad necesaria de agua. La solución es filtrada y envasada en ampollas de 1 ml en condiciones asépticas. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada ampolla contiene 0,5 mg de sustancia activa.

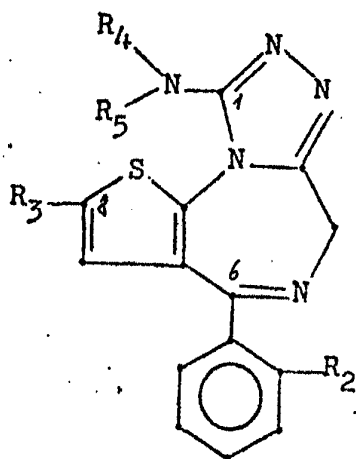


11079

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 12.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]1,4-diazepinas sustituidas de la fórmula general



(I)

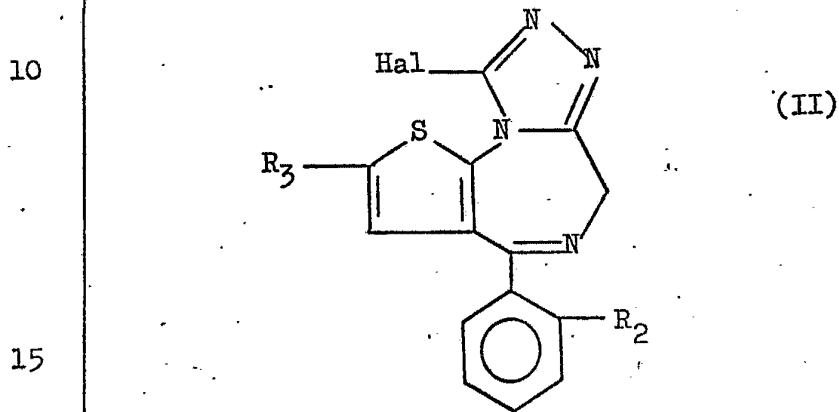
15

20

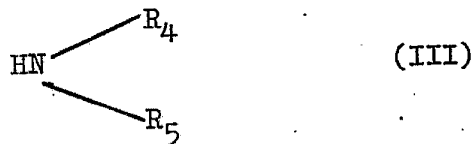
25

en donde R_2 significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, R_3 significa cloro o bromo o un radical alcohilo con 1 - 3 átomos de carbono y R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un radical alcohilo con

1 - 4 átomos de carbono o un radical hidroxialcohilo con
 2 - 3 átomos de carbono o ambos radicales forman conjunta-
 mente una cadena de alcoholeno de 4 ó 5 miembros, que pue
 de estar eventualmente sustituida una a dos veces con me-
 5 tilo y pudiendo contener el anillo de 6 miembros eventual-
 mente como otro heteroátomo un átomo de oxígeno, caracte-
 rizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmu-
 la general



donde R_2 y R_3 tienen los significados mencionados anterior-
 mente y Hal significa un átomo de halógeno, con amins de
 20 la fórmula general



25 en donde R_4 y R_5 tienen los significados mencionados ante-

riormente.

2a.- Procedimiento para la preparación de nuevas
4H-s-triazolo- \square 3,4c \square tieno \square 2,3e \square 1,4-diazepinas sustitui-
das.

5

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

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

Madrid, 12.JUL.1979

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por