

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

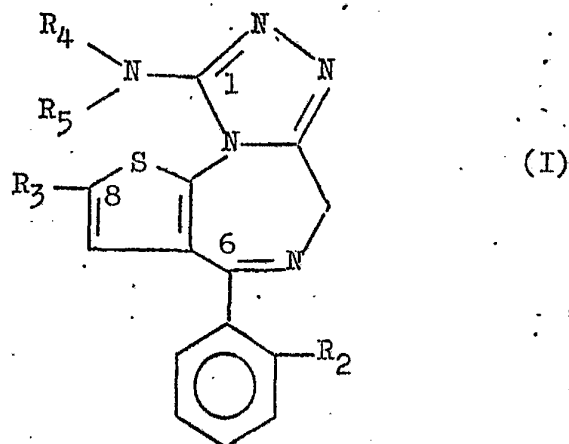
482442 (10) AI
ES (11) NUMERO
(21) FECHA DE PRESENTACION
12.7.79

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 28 30 782.6			32 FECHA: 12.7.78			33 PAIS: Rep. Fed. A.		
CADUCADO								
43 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C02D 495/14 - A61K 31/55			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA			
54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4H-s-TRIAZOLO [3,4c/PIENO][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 E ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.442)								

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



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

15

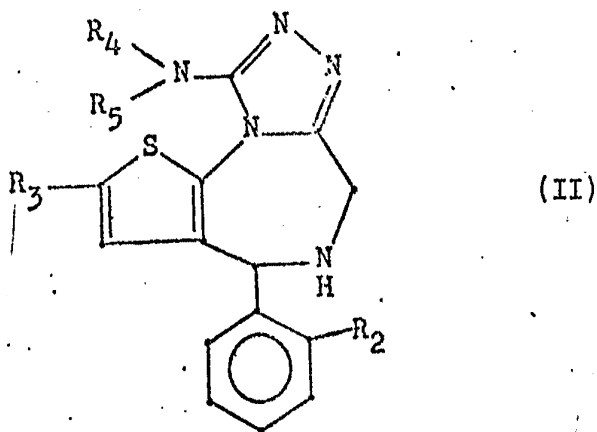
R_4 y R_5 , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, un radical alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono o un radical hidroxialcohilo con 2 - 3 átomos de carbono o ambos radicales forman conjuntamente una cadena de alcoholeno de 4 ó 5 miembros, que puede estar eventualmente sustituida una hasta dos veces con metilo, y pudiendo contener el anillo de 6 miembros, eventualmente, como otro heteroátomo, un átomo de oxígeno.

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por deshidrogenación de un compuesto de

25

la fórmula general



10 donde

R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados mencionados anteriormente, de manera en sí conocida.

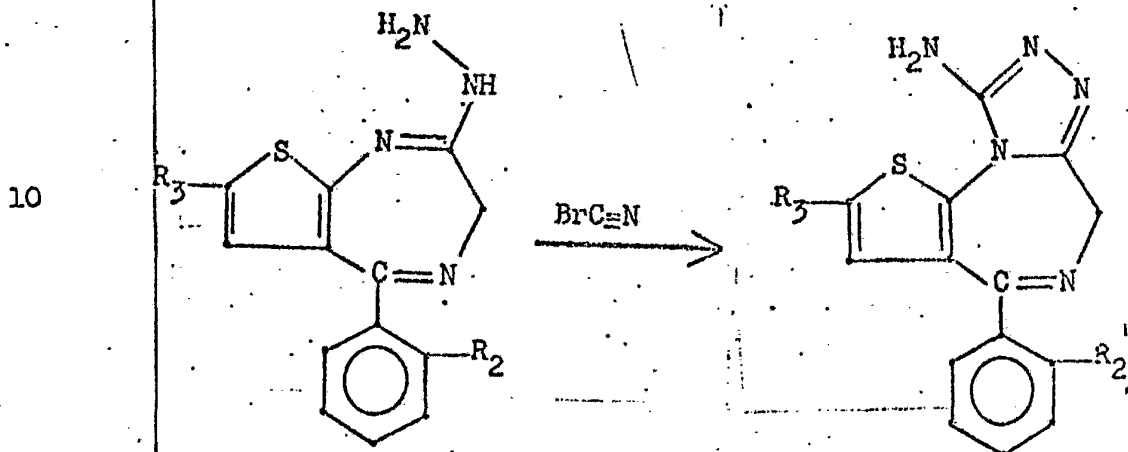
15 La deshidrogenación de compuestos de la fórmula general II se efectúa utilizando agentes deshidrogenantes adecuados, por ejemplo halógenos o también compuestos de las etapas superiores de oxidación del cromo o del manganeso, por ejemplo de un cromato, de un bicromato o de un permanganato. Como disolventes adecuados para la

20 reacción con un halógeno se mencionarán hidrocarburos clorados tales como cloroformo o cloruro de metileno. La oxidación con los mencionados compuestos de cromo o manganeso se efectúa en disolventes tales como acetona, tetrahydrofurano o dioxano, en caso deseado con adición de catalizadores de transferencia de fase. Según el tipo del

25 agente oxidante la temperatura de reacción oscila por lo

general entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

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



15

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

Como disolventes son adecuados alcoholes, benceno, tolueno e hidrocarburos halogenados.

20

En caso deseado estos compuestos pueden ser alcohilados de manera usual. Como agentes de alcoholación sirven preferentemente halogenuros de alcoholo, sulfatos de dialcoholo o ésteres de ácido toluenosulfónico, en tal caso se emplean disolventes tales como tetrahidrofurano, dimetilformamida o alcoholes inferiores, pero se puede rea-

25

lizar también la alcoholación 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-2-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]1,4-diazepina.

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

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

zepina,

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

5

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,

10

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,

15

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(2',-4'-dimetilpiperidino)-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,

20

8-bromo-6-(orto-clorofenil)-1-(2'-metilmorfolino)-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,

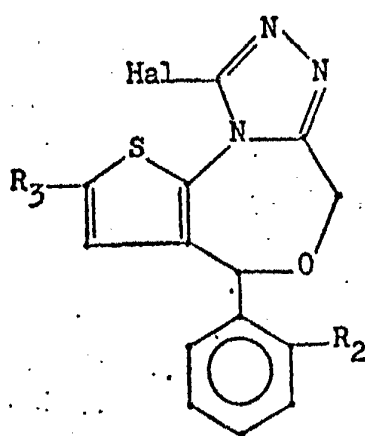
25

na,

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

Compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por reacción de compuestos de la fórmula

5



(III)

10

15

en donde

R₂ y R₃ tienen los significados mencionados anteriormente y Hal significa un átomo de halógeno, con una amina de la fórmula general III y subsiguiente intercambio del átomo de

oxígeno del anillo por un átomo de nitrógeno, tal como ha sido descrito él por ejemplo en la solicitud de patente alemana P 25 31 678.

20

25

Los productos finales de la fórmula general I tienen valiosas propiedades terapéuticas. Así, en la realización de diferentes métodos de ensayo farmacoló-

gicos se hallaron propiedades amortiguadoras, ansiolíticas y relajantes. 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 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 reacción ante el choque inmediato. Tal efecto selectivo se valora en el caso de los neurolépticos habituales en el comercio, tales como por ejemplo Clorpromazina, como fuerte indicio de propiedades activas neurolépticas. (Cook, L., Sepinwall, J., Proceedings of the sixth international congress 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 efec-

to 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 bloqueadores 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 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

5 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.

10 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, 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 un efecto de liberación retardada, pudiendo emplearse las sustancias auxiliares mencionadas anteriormente en el caso de las tabletas.

15

20 Zumos de las sustancias activas conformes a la invención o de combinaciones de sustancias activas pueden 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 contener además sustancias auxiliares de suspensión o agen-

25

tes 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.

5 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.

10

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.

15

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

20

Ejemplo 1

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

4,2 g = 0,01 moles de 1-dimetilamino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]5,6-dihidro-

25

-1,4-diazepina son disueltos en 50 ml de cloruro de metileno

y después de la adición de 0,2 g de cloruro de trietil-N-bencilamonio se mezclan a 0 - 5°C con una solución de 2 g de permanganato de potasio en 20 ml de acetona. Después de 15 minutos se añade solución de bisulfito de sodio y se acidifica la mezcla de reacción con ácido sulfúrico diluido. A partir de la fase orgánica se obtiene el compuesto del título.

El rendimiento es de 3,1 g = 73% de la teoría de punto de fusión 165 - 167°C.

El 5,6-dihidro-compuesto se obtuvo tal como sigue:

a) 53 milimoles = 20 g de 7-bromo-5-(orto-clorofenil)-tieno[2,3e]4,1-oxazepin-2-tiona (preparada análogamente a los datos en la memoria de patente belga n.º 844.170) son agitados en 600 ml de cloruro de metileno con 12 g de formil-hidrazida y 80 ml de piridina durante 45 minutos a temperatura ambiente. Luego se añaden gota a gota 10 g de POCl₃ en 50 ml de cloruro de metileno a como máximo 35°C y se agitan durante 5 horas a reflujo. Después de enfriar, la fase orgánica es extraída por agitación con 200 ml de ácido clorhídrico 2 n y lavada con agua. Después de secar, se concentra por evaporación la fase orgánica y se recoge el residuo en acetato de etilo caliente. Al enfriar, se obtienen 15 g = 73% de la teoría de 8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]4,1-

-oxazepina de punto de fusión 176 - 178°C.

b) 28 g de este compuesto son mezclados en 280 ml de cloruro de metileno y 8,9 ml de piridina con 5,4 ml de bromo. Se lleva a ebullición a reflujo durante 3 horas. Se extrae por agitación después de enfriar con agua, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio, se concentra por evaporación y se vierte el residuo sobre SiO₂. A partir de metanol se obtienen 19,2 g = 57% de la teoría de 1,8-dibromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]4,1-oxazepina de punto de fusión 138°C.

c) 9,2 g = 0,02 moles del compuesto dibromado son calentados durante 1 hora a 100°C con 300 ml de dioxano y 100 ml de dimetilamina en un autoclave. Después de separar el disolvente por destilación, se recoge el residuo en cloruro de metileno, se lava con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se obtiene como residuo la 1-dimetilamino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo[3,4c]tieno[2,3e]4,1-oxazepina en forma de aceite (7,0 g = 82% de la teoría).

d) 8,5 g = 0,02 moles de la oxazepina obtenida según c) son agitados durante 1 hora a temperatura ambiente con 50 ml de ácido bromhídrico concentrado. Se diluye con 200 ml de agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae por agitación con 100 ml de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno es agitada durante 1 hora con

4 ml de cloruro de tionilo. Se descompone cuidadosamente el exceso de cloruro de tionilo con agua y amoníaco diluido, se separa la fase orgánica y, después de concentrar por evaporación y de añadir éter, se obtienen 4,8 g = 92% de la teoría de 3-dimetilamino-4- $\sqrt{3}$ -(orto-clorofenil-bromo metil)-5-bromo-tienil-(2) $\sqrt{7}$ -5-clorometil-1,2,4-triazol de punto de fusión 203°C.

e) 5,3 g = 0,01 moles del triazol son calentados durante 30 minutos a 60°C con 100 ml de metanol saturado con amoníaco en un autoclave. Se concentra por evaporación y se trata de manera correspondiente. El rendimiento es de 2,8 g = 66% de la teoría de 1-dimetil-amino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo $\sqrt{3,4c}$ tieno $\sqrt{2,3e}$ 5,6-dihidro-1,4-diazepina de punto de fusión 155 - 157°C.

Ejemplo 2

1-amino-8-bromo-6-(orto-clorofenil)-4H-s-triazolo $\sqrt{3,4c}$ tieno $\sqrt{2,3e}$ 1,4-diazepina

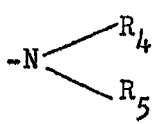
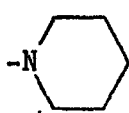
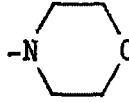
0,013 moles = 5 g de 2-hidrazino-5-(orto-clorofenil)-7-bromo-tieno $\sqrt{2,3e}$ 1,4-diazepina son calentados durante 30 minutos a 60°C con 100 ml de etanol, 1,4 g de bromocianógeno y 1,4 g de carbonato de sodio. Se concentra por evaporación, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se cromatografía sobre SiO₂. El rendimiento es de 1,5 g = 29% de la teoría de punto de fusión 251-252°C (en etanol).

Ejemplo 3

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 obtiene 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		R ₂	R ₃	P.f. °C
4	-HN-CH ₃	Cl	Br	166 - 168
5	-HN-C ₂ H ₅	Cl	Br	224 - 226
6	-N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	Br	143 - 145
7		Cl	Br	224 - 226
8		Cl	Br	205 - 207

(cont.)

Ejemplo nº	-N $\begin{matrix} \diagup R_4 \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$	R ₂	R ₃	P.f. °C
5				
9		Cl	Br	175 - 176
10		Cl	Br	180
11		Cl	Br	209 - 210
15	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
20	16 -NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	Cl	Br	148 - 150

Ejemplos de formulaciónGrageas

1 núcleo de gragea contiene:

Sustancia activa conforme a la invención

1,0 mg

Lactosa

28,5 mg

25

09079

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.

15 Las grageas terminadas se pulen con cera de abejas.
Peso final de la gragea: 100 mg.

b) Tabletas

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

Preparación:

25 La sustancia activa y el estearato de magnesio son granu-

lados 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.

.5

c) Supositorios

1 supositorio contiene:

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

10

Preparación:

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.

15

d) Ampollas (soluciones inyectables)

Composición:

Sustancia activa conforme a la invención	0,5 partes
	en peso
Pirosulfito de sodio	1,0 partes
	en peso
Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	0,5 partes
	en peso
Cloruro de sodio	8,5 partes
	en peso

20

25

09079

Agua doblemente destilada hasta 1.000,0 partes en peso

Preparación:

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.

5

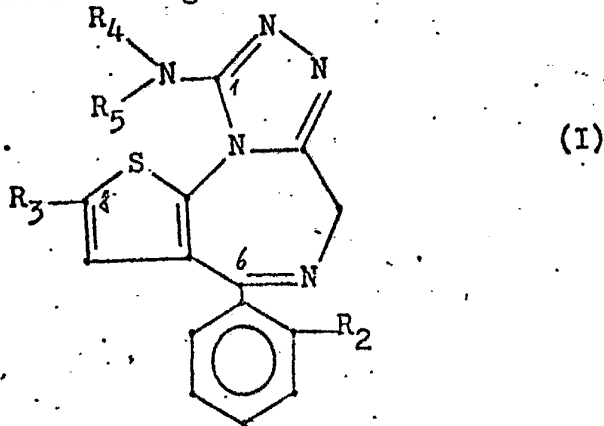
10

- REIVINDICACIONES -

5

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

10



15

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

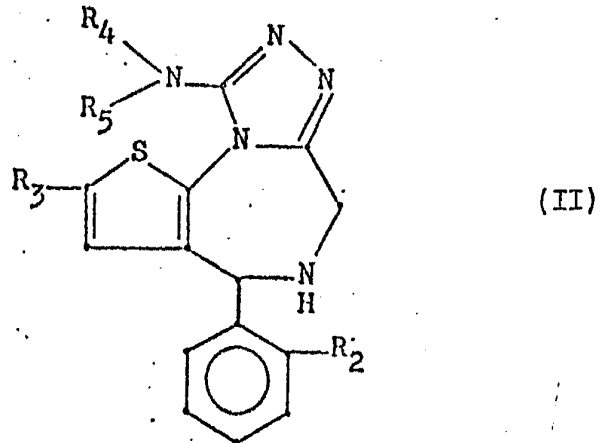
20

1 - 4 átomos de carbono o un radical hidroxialcohilo con 2 - 3 átomos de carbono o ambos radicales forman conjuntamente una cadena de alcoholeno de 4 ó 5 miembros, que puede estar eventualmente sustituida una o dos veces con metilo y pudiendo contener el anillo de 6 miembros eventualmente como otro heteroátomo un átomo de oxígeno, caracterizado porque se deshidrogenan de manera en sí conocida

25

09079

compuestos de la fórmula general



en donde R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados mencionados anteriormente.

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

15

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

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

Madrid, 12 JUL 1979

P.A.

Alberto de Alzola
Por F. de

09079

fb.