



19 ES	11 445702	10 AI
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.451

N/Dossier No. 838/73  
Div.

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
73/03503	1-2-73	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07 D//A61K3 FEB. 1977	Nº 422.581

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIDINICO" <b>CONGELISA</b>

71 SOLICITANTE (S)
CENTRE D'ETUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACUTIQUE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
195, Route d'Espagne, 31 Toulouse, Francia

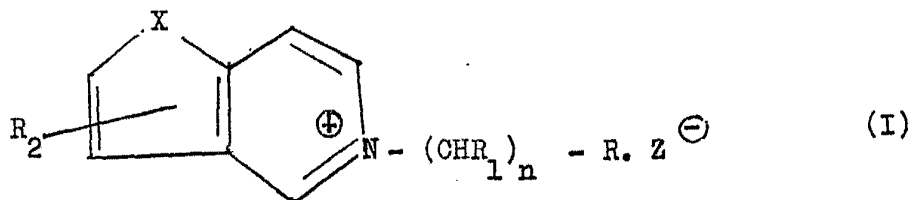
72 INVENTOR (ES)
Albert René Joseph Castaigne

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la piridina, utilizables en medicina humana y en veterinaria.

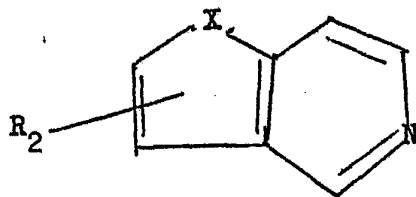
5 Los nuevos compuestos preparados según el invento responden a la siguiente fórmula general:



15 en la cual X representa oxígeno o azufre; R representa un radical fenilo o benzoilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, nitro, amino o sulfonilamino; R<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxí, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro o amino, R<sub>2</sub> es hidrógeno o halógeno, y n es cero o un número entero de 1 a 15, pudiendo los símbolos R<sub>1</sub> tener significados diferentes en cada radical CHR<sub>1</sub> cuando n es superior a 1, y Z es un átomo de halógeno.

20 El procedimiento según el invento de preparación de compuestos de fórmula (I) se caracteriza porque se condensa un compuesto de fórmula:

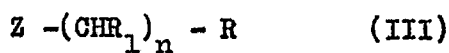
25



(II)

5

en la cual X y R<sub>2</sub> tienen los significados antes citados con un halogenuro de fórmula:



10

en la cual Z representa un átomo de halógeno y R, R<sub>1</sub> y n tienen los significados antes citados.

La reacción de condensación se efectúa preferiblemente en un medio constituido por un disolvente inerte, tal como por ejemplo acetonitrilo.

15

Las tieno [3,2-c] piridinas y furo [3,2-c] piridinas de partida de fórmula (II) son compuestos conocidos que han sido descritos en la bibliografía.

20

La purificación de los productos obtenidos por el procedimiento del invento se efectúa preferiblemente por extracción con agua o con ayuda de un disolvente orgánico.

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan como ilustración del procedimiento según el invento.

Ejemplo 1

25

Preparación del cloruro de (cloro-2-bencil)-5-te-

tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridinio

Se lleva a ebullición, durante cuatro horas una solución de 13,5 g de tieno [3,2-c] piridina (0,1 mol), y 17,7 g de cloruro de cloro-2-bencilo en 150 ml de acetonitrilo.

Después de evaporación del disolvente, el residuo sólido está constituido por cloruro de (cloro-2-bencilo)-5-tieno [3,2-c] piridinio que funde a 166°C (derivado 30).

10 Ejemplo 2

Preparación del cloruro de (metoxi-4-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridinio

Se opera como en el ejemplo 1 haciendo reaccionar 13,5 g (0,1 mol) de tieno [3,3-c] piridina con 17,2 g (0,11 moles) de cloruro de metoxi-4-bencilo.

15 Ejemplo 3

Preparación del cloruro de (trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridinio

Se opera como en el ejemplo 1 haciendo reaccionar 13,5 g (0,1 mol) de tieno 3,2-c piridina con 23,8 g (0,11 moles) de cloruro de trimetoxi-3,4,5-bencilo.

Ejemplo 4

Síntesis del bromuro de fenacil-5-tieno [3,2-c] piridinio (Derivado nº 31)

25 Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente,

una mezcla de 13,5 g de tieno  $\left[3,2-c\right]$  piridina(0,10 moles) y 19,9 g de bromuro de fenacilo (0,10, moles) en 200 ml de acetona.

5 Se forma un precipitado blanco que se filtra, se lava con acetona y se seca.

Así se recogen, con un rendimiento del 89%, 29,7 g de producto bruto.

10 Después de recristalización en 50 ml de agua y secado, se obtienen 26,7 g (rendimiento de la recristalización: 89,5%) cristales blancos muy higroscópicos cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 206-207°C.

#### Ejemplo 5

15 Síntesis del bromuro de (o-metoxi-fenacil)-5-tieno  $\left[3,2-c\right]$  piridinio (derivado nº 32)

20 Haciendo reaccionar, según el mismo método que en el ejemplo nº 4, 13,5 g de tieno  $\left[3,2-c\right]$  piridina con 21,3 g de bromuro de (orto-metoxi-fenacilo), se obtienen 27,34 g de cristales blancos cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 258-260°C.

#### Ejemplo 6

25 Síntesis del bromuro de cloro-2-fenacil-5-tieno  $\left[3,2-c\right]$  piridinio (derivado nº 33)

Haciendo reaccionar, según el mismo método que en el ejemplo nº 4, 17 g de 2-cloro-tieno  $\left[3,2-c\right]$  piridina

con 20 g de bromuro de fenacilo, se obtienen 29,60 g de cristales blancos cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 239°C.

Ejemplo 7

5                    Síntesis del bromuro de N-para-cloro-fenacil tieno [3,2-c] piridinio (derivado nº 34)

Haciendo reaccionar, según el mismo método que en el ejemplo 4, 13,5 g de tieno [3,2-c] piridina con 22,5 g de bromuro de (para-cloro-fenacilo) se obtienen 25,80 g de cristales blancos cuyo punto de fusión, determinado en el bloque Koefler, es de 208-210°C.

Por métodos análogos se obtienen los siguientes derivados:

- 15                    - derivado 35: cloruro de (dihidroxi-3,4-fenacil)-5-tieno [3,2-c] piridinio (cristales amarillentos - punto de fusión superior a 260°C).
- derivado 36: cloruro de para-flúor-fenacil-5-tieno [3,2-c] piridinio (cristales blancos - punto de fusión 166°C)
- 20                    - derivado 37: cloruro de N-(para-hidroxi-fenacil)-tieno [3,2-c] piridinio (polvo pardo - punto de fusión 260°C).
- derivado 38: bromuro de N-(para-metoxi-fenacil)tieno [3,2-c] piridinio (cristales blancos amarillentos - punto de fusión superior a 260°C).
- 25

- derivado 39, bromuro de N-(meta-metoxi-fenacil)tieno[3,2-c] piridinio (polvo amarillo - punto de fusión 240°C).

5 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se citan, a continuación, ponen de manifiesto la interesante actividad, principalmente anti-arrítmica, de los derivados de fórmula (I).

I - Estudio toxicológico

10 Este estudio ha puesto de manifiesto la débil toxicidad de los derivados de fórmula (I).

Se ha aplicado en la toxicidad aguda, toxicidad subaguda, toxicidad crónica, tolerancia y teratología.

15 Como ejemplo ilustrativo, la DL 50/24 h/kg de animal por vía intravenosa, en el ratón, es de 19 mg para el derivado nº 31, 18 de mg para el derivado nº 32, de 38 mg para el derivado nº 33, de 17,5 mg para el derivado nº 34 de 16 mg para el derivado nº 36, de 25 mg para el derivado nº 37, de 32 mg para el derivado nº 38 y de 16 mg para el derivado nº 39.

20 Los ensayos de toxicidad subaguda y crónica lo mismo que los ensayos de tolerancia, efectuados en ratas y perros, mostraron que los derivados de fórmula (I) no producen ninguna acción nociva: en efecto, tanto los exámenes biológicos efectuados a lo largo de los ensayos como el estudio macroscópico y anatomopatológico de los animales sacrificados al final de la experimentación no han permitido

25

encontrar, en los animales tratados, ninguna anomalía.

El estudio teratológico fue efectuado en el ratón, la rata y el conejo: mostró que los derivados de fórmula (I) estaban desprovistos de acción sobre la fecundación y la gestación de los animales hembras y no producían ninguna modificación en el aspecto morfológico en los animales jóvenes nacidos durante esta experimentación.

## II - Estudio farmacológico

Los derivados de fórmula (I) están dotados de importantes propiedades anti-arritmicas.

Los ensayos efectuados en el conejo y el perro, según el método de Schmitt H y H. Schmitt [Arch.Int. Pharmacodyn. 1.960, 127 (1,2)] mostraron que estos derivados, en dosis oral de 5 mg/kg, protegían completamente al animal de experimentación contra las arritmias provocadas por la administración de cloruro de bario.

Las extrasístoles en salvas, regulares o dispersadas no aparecen en el animal protegido.

Esta misma inhibición se encuentra frente a otros agentes que producen arritmia, tales como cloruro de calcio, K-estrofantina, aconitina, isoprenalina, adrenalina, y ouabaina.

Las propiedades anti-arritmicas de los compuestos de fórmula (I) también han sido estudiadas por un método diferente. Las alteraciones del ritmo, han sido pro-

ducidas en el perro, por ligadura de una arteria coronaria.

Se demostró que la administración de un derivado de fórmula (I) era capaz de restablecer el ritmo sinusal y mejorar la actividad eléctrica perturbada del corazón haciendo reaparecer una actividad ventricular rítmica.

Los estudios toxicológicos y farmacológicos que acaban de citarse ponen de manifiesto la buena tolerancia de los compuestos de fórmula (I) y su extraordinaria acción antirrítmica.

Los derivados de fórmula I pueden presentarse para administración por vía oral, en forma de comprimidos, comprimidos en forma de grageas, cápsulas y gotas. También pueden presentarse, para administración rectal, en forma de supositorios y para administración parenteral en forma de ampollas inyectables.

Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 0,005 g a 0,100 g del derivado de fórmula (I) asociado a excipientes terapéuticamente compatibles, las dosis administradas diariamente pueden variar de 0,005 g a 0,300 g.

Gracias a su acción anti-arrítmica, los derivados de fórmula (I) pueden administrarse útilmente en terapéutica todas las veces que se necesite una acción anti-arrítmica, bien en un corazón sano, bien en alteraciones del ritmo secuelas de un infarto anterior. Sus tolerancias clínicas y biológicas son buenas puesto que los exámenes

hechos sistemáticamente en enfermos en tratamiento no permiten observar ningún signo de toxicidad sanguínea, renal o hepática.

5 Estan indicados en cardiología en las taquicardias ventriculares, extrasístoles ventriculares, alteraciones del ritmo cardíaco por hipexcitabilidad miocárdica después de digitalización. También están indicados en anestesiología en la preparación para cirugía cardíaca, y para cirugía general en la vejez.

10

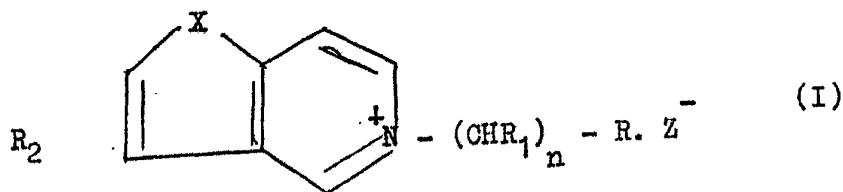
- REIVINDICACIONES -

15

20 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:

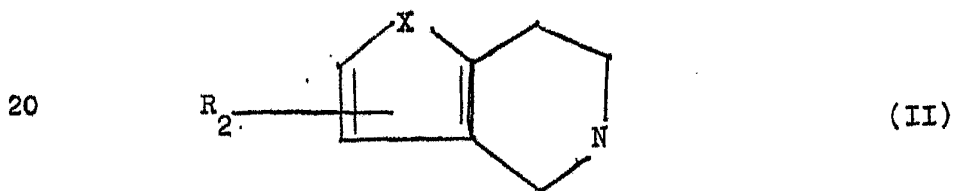
1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piridinio de fórmula:

25

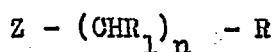


10 en la cual X representa oxígeno o azufre; R representa un radical fenilo o benzoilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, nitro, amino o sulfonilamino; R<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxilo, alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro o amino; R<sub>2</sub> es hidrógeno o halógeno, y n es cero o un número entero de 1 a 15, pudiendo los símbolos R<sub>1</sub> tener significados diferentes en cada radical CHR<sub>1</sub> cuando n es superior a 1; y Z es un átomo de halógeno, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula:

15



25 en la cual X y R<sub>2</sub> tienen los significados antes citados, con un halogenuro de fórmula:



(III)

5 en la cual Z representa un átomo de halógeno y R, R<sub>1</sub> y n tienen los significados antes citados.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª caracterizado porque se efectúa la reacción de condensación en un disolvente inerte.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente inerte es acetonitrilo.

4ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piridinio.

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

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

Madrid, -2 MAR. 1976  
P.A.

20

Alberto de Eizaburu  
Por Poder.



21-2-76

e.c.v.