

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	447495	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	30-4-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.658

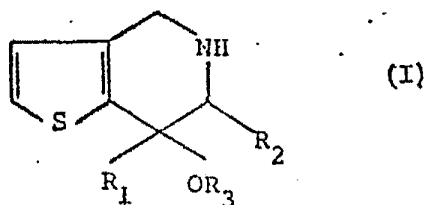
N/Dossier  
No. 101/76

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
75/16635	28-5-75	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRAHIDRO- -4,5,6,7-TIENO-(3,2-c)-PIRIDINA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
PARCOR		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
60, Rue de Wattignies, 75579 Paris Cedex 12, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Alain Heymes y Jean-Pierre Maffrand		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de tieno-(3,2-c)-piridina utilizables en medicina humana y veterinaria.

5 Estos compuestos pueden emplearse también como derivados intermedios en la síntesis de un gran número de derivados que se emplean tanto en la industria química como farmacéutica.

Los nuevos compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención responden a la fórmula general siguiente:



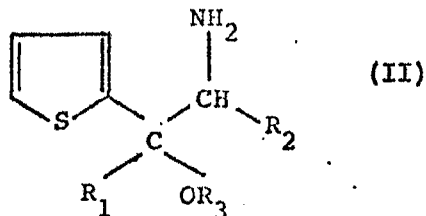
15 en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior,  $R_2$  representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un radical fenilo o bencilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi inferior, trifluorometilo ó nitro,  $R_3$  representa un grupo alcoholo inferior o un radical bencilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior o alcoxi inferior, trifluorometilo ó nitro.

20 En la fórmula (I) anterior, los grupos alcoholo y alcoxi inferiores contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

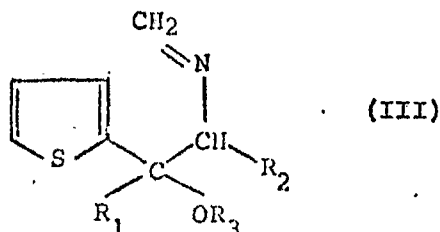
La invención comprende también la preparación de las sales de adición, con ácidos minerales u orgánicos, de los derivados de fórmula (I).

30 El procedimiento de preparación, según

la invención, de los compuestos de fórmula I anteriores se caracteriza por condensar un derivado de fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados antedichos, con formaldehído, obteniendo así una imina de fórmula

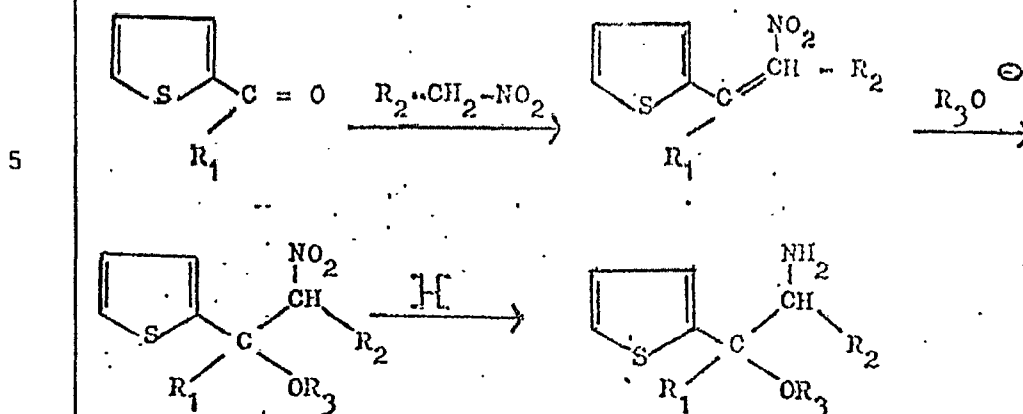


15 que a continuación se cicliza al derivado de fórmula I.

La condensación con el formaldehído puede efectuarse en medio acuoso o en un disolvente orgánico, tal como benceno por ejemplo. La ciclación de la imina

20 puede efectuarse, bien por acción de un ácido orgánico en medio acuoso (ácido acético por ejemplo) o mineral (ácido clorhídrico o sulfúrico por ejemplo), o bien por acción, en medio anhidro, y en un disolvente orgánico tal como éter, benceno o dimetilformamida, de ácido clorhídrico.

25 Los compuestos de partida de fórmula general (II) pueden obtenerse según el esquema de reacción siguiente (W.H. HERZ y L. TSAI, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3529):



Las sales de adición con ácidos de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por procedimientos clásicos bien conocidos por los especialistas.

15 Los ejemplos no limitativos siguientes se dan como ilustración de la invención.

Ejemplo 1. Metoxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno(3,2-c)-piridina  
(derivado nº. 1)

157 gramos (1 mol) de (tienil-2)-2-metoxi-2-etilamina se añaden, en dos minutos y bajo agitación, a 20 94,3 gramos (1,1 moles) de una disolución acuosa de formaldehído al 35%. La temperatura se eleva a 60°C y se mantiene durante noventa minutos a este nivel de calentamiento. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se somete a extrac- 25 ción con benceno. Los extractos orgánicos secados sobre sulfato de sodio y concentrados bajo vacío, dan la formimina bruta (169 gramos).

A este producto se le añaden en treinta minutos, con agitación y manteniendo la temperatura entre 20 y 30°C, 300 mililitros de una disolución 6,6 N de cloru- 30 ro de hidrógeno en dimetilformamida. El medio de reacción se

deja después durante noventa minutos a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtra, se lava con acetona y se seca. Se obtienen así 124 gramos de clorhidrato, cuyo punto de fusión determinado en el bloque Kofler es de 180°C (rendimiento 60%).

Análisis: $C_8H_{12}ClNOS$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado %:	46,71;	5,88;	6,81
Encontrado	46,50;	6,50	6,95

Según el mismo modo operatorio, se obtienen los compuestos de los ejemplos 2 a 10 siguientes.

Ejemplo 2. Etoxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina

(derivado nº 2) Clorhidrato

Análisis: $C_9H_{14}ClNOS$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado %:	49,19;	6,42;	6,38
Encontrado :	48,90	6,08	6,61

Ejemplo 3. Isobutoxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-

piridina. (derivado nº 3) Fumarato

Análisis: $C_{15}H_{21}NO_5S$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado %:	55,03;	6,47;	4,28
Encontrado :	55,19	6,62	4,06

Ejemplo 4. Benciloxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-

piridina (derivado nº 4) Clorhidrato

Análisis: $C_{14}H_{16}ClNOS$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado %:	59,66;	5,72;	4,97
Encontrado :	59,81	5,61	5,05

Ejemplo 5. Metoxi-7-metil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-

piridina (derivado nº 5) Clorhidrato

Análisis: $C_9H_{14}ClNOS$	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculado %:	49,19;	6,42;	6,38
Encontrado :	49,49	6,37	6,38

Ejemplo 6. Etoxi-7-metil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-  
piridina (derivado nº 6) Maleato

	C	H	N
Análisis: $C_{14}H_{19}NO_5$ S. Calculado %: 53,66; 6,11; 4,47			
Encontrado : 53,47 6,08 4,63			

Ejemplo 7. Metoxi-7-metil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-  
-piridina (derivado nº 7) Clorhidrato

	C	H	N
Análisis: $C_9H_{14}ClNOS$ . Calculado %: 49,19; 6,42; 6,38			
Encontrado : 48,95 6,23 6,51			

Ejemplo 8. Etoxi-7-metil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-  
piridina (derivado nº 8) Clorhidrato

	C	H	N
Análisis: $C_{10}H_{16}ClNOS$ . Calculado %: 51,38; 6,90; 5,99			
Encontrado : 51,12 6,99 6,21			

Ejemplo 9. Dimetil-6,7-metoxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-  
(3,2-c)-piridina (derivado nº 9) Fumarato

	C	H	N
Análisis: $C_{14}H_{19}NO_5$ S. Calculado %: 53,66; 6,11; 4,47			
Encontrado : 53,39 6,43 4,22			

Ejemplo 10. Metoxi-7-fenil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-  
c)-piridina (derivado nº. 10) Clorhidrato

	C	H	N
Análisis: $C_{14}H_{16}ClNOS$ .			
Calculado %: 59,66; 5,72; 4,97			
Encontrado : 59,87 5,69 5,19			

Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se describen más adelante ponen de manifiesto la interesante actividad de los derivados de fórmula I, particularmente antiinflamatoria y antálgica.

ESTUDIO TOXICOLOGICO

Este estudio ha demostrado la baja toxicidad y la buena tolerancia de los derivados de fórmula I. A modo indicativo, la DL 50/24H/Kg de animal, determinada en el ratón Swiss, por vía intravenosa, y por el método de MILLER y TAINTER, es de 262 mg para el derivado 1, 145 mg para el derivado 2, 180 mg para el derivado 3, 95 mg para el derivado 4, 138 mg para el derivado 5, 224 mg para el derivado 6, 210 mg para el derivado 7, 129 mg para el derivado 8, 175 mg para el derivado 9, y 195 mg para el derivado 10.

ESTUDIO FARMACOLOGICO1. Acción antiinflamatoriaa) Método del edema localizado provocado por carragenina

Una disolución de carragenina (0,1-ml) al 1% se inyectó en los flexores metatarsianos de la pata posterior derecha de ratas en el momento 0. Los animales del lote tratado reciben además, por vía oral, 100 mg/kg del derivado a ensayar, respectivamente una hora antes, en el momento de la inyección del agente flogógeno, y después una hora y dos horas y media después. Las medidas que se efectúan con ayuda de un micrómetro de ROCH en el momento 0, una hora, dos horas, tres horas y cinco horas después de la administración de la carragenina, permiten determinar, en función del tiempo, el tanto por ciento de actividad antiinflamatoria. Los resultados se dan en la Tabla I siguiente:

TABLA I

Deri- vado	Tanto por ciento de actividad anti- inflamatoria		
	Al cabo de 1 hora	Al cabo de 2 horas	Al cabo de 5 horas
1	35	41	50
2	36	44	52
3	39	48	58
4	42	50	60
5	39	49	57
6	40	49	61
7	36	48	62
8	38	53	61
9	44	52	62
10	37	50	56

15

b) Método del edema generalizado por ovo-  
albúmina.

20

Se efectuó sobre ratas una inyección intraperitoneal simultánea de 1 ml. de ovoalbúmina y 0,5 ml. de una disolución acuosa de azul Evans al 1%. Por otro lado, se administran por boca a los animales del lote tratado 100 mg/kg. del derivado a ensayar, una hora antes y al mismo tiempo que la ovoalbúmina. La intensidad del fenómeno así provocado se indica por medio de una cifra que va de 1 a 5 según la progresión del síndrome inflamatorio. Las medidas se efectúan en la segunda hora y en la tercera hora. Se determina así la media de la intensidad edematosa y el tanto por ciento de disminución de la reacción edematosa con relación al testigo. Estos tantos por ciento se dan en la

25

30

Tabla II siguiente:

TABLA II

Derivado	Tanto por ciento de disminución	
	2ª hora	3ª hora
1	51	60
2	48	59
3	51	63
4	53	64
5	49	60
6	44	58
7	47	58
8	44	56
9	50	63
10	48	57

## 2. Acción antiálgica.

### a) Método de estimulación mecánica de Haffner

(Deutsch. Wsch. 1959, 55, 731-733) que con

siste en colocar una pinza de forcipresión en la cola de un ratón, y anotar el número de mordeduras que el animal se infiere tratando de librarse de la pinza. La disminución del número de mordeduras antes y después de la administración oral del medicamento a ensayar, a una dosis de 100 mg/kg, permite determinar la actividad antiálgica de los derivados de la invención. Los tantos por ciento medios de antialgia así determinados en función del tiempo se dan en la Tabla III siguiente:

TABLA III

Derivados	Tanto por ciento medio de antialgia			
	Al cabo de 30 min.	Al cabo de 1 hora	Al cabo de 2 horas	Al cabo de 3 horas
1	75	63	59	51
2	71	66	62	59
3	68	60	55	48
4	75	69	66	57
5	67	61	55	46
6	66	60	55	48
7	70	65	61	53
8	71	65	59	50
9	68	63	56	49
10	73	66	60	53

b) Método del ácido acético de Koster, Anderson y Beer (Fed. proced. 18, 1959, 412, 1, 626)

La inyección intraperitoneal de una disolución diluída de ácido acético provoca en el ratón movimientos de extensión característicos y repetidos por efecto del dolor.

La administración de los derivados de fórmula (I) a los animales del lote tratado, a la dosis oral de 100 mg/Kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de ácido acético, muestra que, con relación al lote testigo no tratado, el número de extensiones disminuye netamente en los treinta minutos siguientes.

El tanto por ciento de antialgia así determinado es, para todos los derivados ensayados, superior al

60%.

Los estudios toxicológicos y farmacológicos que acaban de describirse muestran que los compuestos de fórmula I están dotados de una buena tolerancia, y que poseen actividades antiinflamatorias y antiálgicas importantes.

Pueden presentarse, para administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos grageificados, cápsulas, gotas y jarabe. Pueden presentarse también, para administración rectal, en forma de supositorios, y para administración parenteral en forma de disolución inyectable.

Ventajosamente, cada dosis unitaria contiene de 0,030 gramos a 0,300 gramos de principio activo, pudiendo variar las dosis administrables de 0,030 gramos a 0,900 gramos de principio activo por veinticuatro horas.

Se darán a continuación, como ejemplos no limitativos, algunas formulaciones farmacéuticas.

#### 1. COMPRIMIDOS GRAGEIFICADOS

		Derivado nº 1	0,100 g
	NUCLEO	Talco	0,010 g
20		Almidón de trigo	0,025 g
		Estearato de magnesio	0,010 g
		Talco	0,010 g
	ENVOLTURA	Fécula	0,015 g
25		Goma arábiga	0,005 g
		Gelatina	0,002 g
		Tartrazina	trazas
		Cera blanca	0,001 g
		Cera carnaúba	0,001 g
30		Azúcar	c.s.p. 1 comprimido grageificado.

2. COMPRIMIDOS

5	Derivado nº. 4	0,100 g
	Talco	0,005 g
	Almidón	0,025 g
	Estearato de magnesio	0,005 g
	Celulosa	0,010 g
	Polivinilpirrolidona	0,010 g

3. CAPSULAS

10	Derivado nº 5	0,150 g
	Estearato de magnesio	0,010 g
	Talco	0,010 g
	Acido esteárico	0,005 g

4. GOTAS

15	Derivado nº. 7	2,00 g
	Excipiente aromatiza- do c.s.p.	30 ml.

5. DISOLUCION INYECTABLE

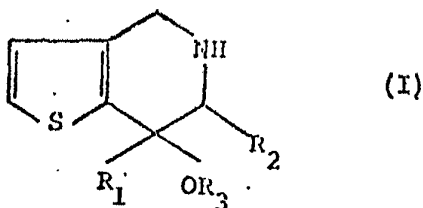
20	Derivado nº 10	0,150 g
	Disolución isotónica	5 ml.

25 Dotados de una tolerancia muy buena, particularmente en plano digestivo, los derivados de fórmula I poseen propiedades antiinflamatorias y antiálgicas gracias a las cuales pueden administrarse con utilidad en terapéutica, tanto en tratamientos cortos como prolongados.

Están indicados en el tratamiento de fenómenos inflamatorios y dolorosos agudos o crónicos, en reumatología, neurología, traumatología y odontoestomatología.

## R E I V I N D I C A C I O N E S

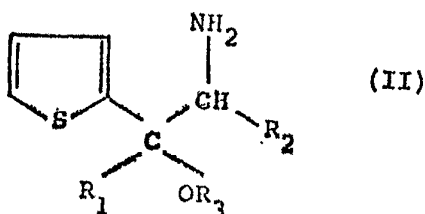
1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina de fórmula



10 en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,  $R_2$  representa hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilo o bencilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo o alcoxi que

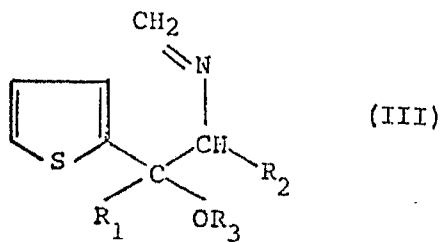
15 tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro,  $R_3$  representa un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical bencilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo que tiene

20 de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro, y sus sales de adición con ácidos, caracterizado por condensar un derivado de fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados antedichos, con formaldehido, obteniendo así una imina de fórmula

30



5

que después se cicliza al derivado de fórmula (I).

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por efectuar la condensación con formaldehído, en medio acuoso.

10

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por efectuar la condensación con formaldehído en un disolvente orgánico.

15

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por efectuar la ciclización de la imina por acción de un ácido mineral u orgánico en medio acuoso.

20

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por efectuar la ciclización de la imina por acción de ácido clorhídrico en medio anhidro en un disolvente orgánico.

6ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

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

25

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

Madrid, 30. ABR. 1976

P.A.

Alberto de  
Por Poder

30

MM.-