



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	449191	12	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	25-6-76		

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.175

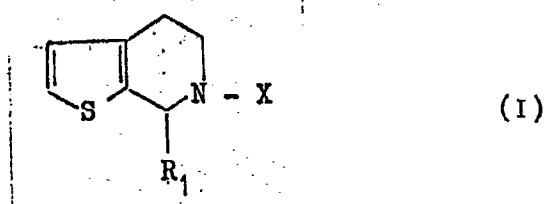
N/Dossier  
No. 457/76

60 PRIORIDADES		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
75/20241	27-6-75	Francia
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 4,5,6,7-TE-TRAHIDRO-TIENO-(2,3-c)-PIRIDINA"		
68 SOLICITANTE (S)		
PARCOR		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
60, Rue de Wattignies, 75579 Paris Cedex 12, Francia		
69 INVENTOR (ES)		
Jean-Pierre Maffrand		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

MCG.

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

5 Estos nuevos derivados responden a la fórmula siguiente:

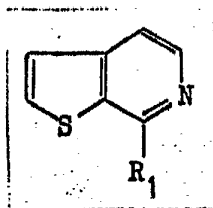


10 en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono; X representa  $(CHR_2)_m H$ , en la cual m es un número entero de 2 a 15, o  $(CHR_2)_n R_3$  en la cual n es un número entero de 1 a 15;  $R_2$  representa hidrógeno o un grupo hidroxí, aciloxi o alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono; pudiendo tener los símbolos  $R_2$  significados diferentes en cada radical  $CHR_2$  cuando están presentes varios radicales  $(CHR_2)$ ;  $R_3$  representa un grupo triclorometilo, acetilo, carboxi o alcóxicarbonilo o un radical fenilo, fenoxi, benzuílo, tienilo o piridilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxí, nitro, amino, ciano, carboxi, alcoholoxicarbonilo, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o metilendioxi.

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

30 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención se caracteriza

1 por el hecho de que se condensa un compuesto de fórmula



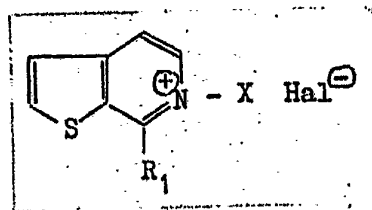
(II)

5

en la cual  $R_1$  tiene los significados antes citados, con un halogenuro de fórmula



10 en la cual Hal representa un átomo de halógeno y X tiene el significado antes citado, obteniéndose así una sal de piridinio de fórmula



(IV)

15

y se hidrogena a continuación la sal de piridinio para obtener el derivado de fórmula (I).

20 Las sales de piridinio de fórmula (IV) son compuestos nuevos que poseen igualmente interesantes actividades terapéuticas, y su procedimiento de preparación es una de las características de la presente invención.

25 La reacción de condensación se efectúa con preferencia en un medio constituido por un disolvente inerte tal como el acetonitrilo, por ejemplo.

30 Como agente de hidrogenación, se utilizará ventajosamente un derivado reductor tal como un borohidruro de metal alcalino, por ejemplo el borohidruro de sodio. Esta reducción se efectúa normalmente a la temperatura ambiente.

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

5           La purificación de los productos obtenidos por el procedimiento arriba indicado se efectúa con preferencia por extracción con ayuda de un disolvente orgánico, tal como el éter, después de la adición de una base (amoníaco, por ejemplo), evaporación del disolvente y recogida de nuevo del residuo por un ácido (HCl, por ejemplo) que provoca  
10          la precipitación en forma de cristales que pueden recristalizarse después de filtración en etanol.

          Las sales y los derivados de amonio cuaternario de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los especialistas.

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

Ejemplo 1

Preparación de la n-dodecil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 1)

20          a) Se calienta cuatro horas a reflujo una mezcla de 7 gramos (0,052 moles) de tieno(2,3-c)-piridina, 13 gramos (0,052 moles) de bromo-1 dodecano y 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. La solución se concentra a vacío y el residuo triturado en éter proporciona, después de filtración y secado, 12 gramos  
25          (rendimiento 60%; fusión 95-100°) de bromuro de dodecil-6-tieno-(2,3-c)-piridinio (derivado de fórmula (IV)).

          b) A una solución de 11,5 gramos (0,030 moles) de la sal obtenida en a) en 50 cm<sup>3</sup> de agua y 200 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden, por porciones, 2,3 gramos de borohidruro de sodio. Después de agitación durante una noche a la temperatu-  
30

1 ra ambiente, el exceso de borohidruro se destruye por adi -  
ción de acetona. La mezcla se concentra a vacío y el aceite  
residual se disuelve en cloruro de metileno. La solución ob  
tenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se  
5 concentra a vacío. El residuo aceitoso (9,6 gramos) se trans  
forma en maleato, que se recristaliza en una mezcla de éter  
isopropílico-isopropanol (fusión: 146º; rendimiento de re-  
ducción: 80,5%).

### Ejemplo 2

10 Preparación del yoduro de dodecil-6-metil-tetrahi  
dro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridinio (derivado 2)

Se calienta durante dos horas a reflujo una mezcla  
de 2,4 gramos (7,17 milimoles) de dodecil-6-tetrahidro-  
-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, 0,9 cm<sup>3</sup> de yoduro de meti-  
15 lo y 30 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se concentra a vacío y se soli  
difica el residuo en éter. Los cristales obtenidos se fil-  
tran, se lavan con éter, se secan a vacío y se recristali-  
zan en etanol (fusión: 120º, rendimiento 95%).

### Ejemplo 3

20 Preparación de la metil-7-(trimetoxi-3,4,5 bencil)-  
-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 3)

a) Se calienta durante cinco horas a reflujo una  
mezcla de 3,90 gramos (26,2 milimoles) de metil-7-tieno-  
-(2,3-c)-piridina, 5,67 gramos (26,2 milimoles) de cloruro  
25 de trimetoxi-3,4,5-bencilo y 40 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se con  
centra a vacío y se solidifica el residuo en acetona. Los  
cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter y se se-  
can a vacío (fusión 203-204º; rendimiento 37%).

b) A una solución de 3,5 gramos (9,58 milimoles) del  
30 producto obtenido en a) en 24 cm<sup>3</sup> de agua y 72 cm<sup>3</sup> de etanol

1 se añaden, por porciones, 3 gramos de borohidruro de sodio. Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, se acidifica el medio de reacción con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza con sosa 2 N y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. El residuo se transforma en clorhidrato, que se recristaliza en una mezcla acetato de etilo-etanol (fusión: 180-186°; rendimiento de reducción 54%).

5  
10 Ejemplo 4

Preparación de la o-metoxicarbonilbencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 4)

15 a) Se calienta durante dos horas a reflujo una mezcla de 15 gramos (0,111 moles) de tieno-(2,3-c)-piridina, 26,7 gramos (0,116 moles) de bromometil-2-benzoato de metilo y 150 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Después de enfriar, los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter y se secan a vacío (fusión: 170°; rendimiento, 93%).

20 b) A una solución de 37,6 gramos (0,103 moles) del compuesto obtenido en a) en 100 cm<sup>3</sup> de agua y 400 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade, en porciones, y enfriando al baño de hielo, 7,85 gramos de borohidruro sódico. Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, se destruye el exceso de borohidruro por adición de acetona, se concentra a vacío y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. El aceite residual (28,2 gramos) se transforma en maleato (fusión: 144°, rendimiento de reducción 73,5%).

25  
30 Ejemplo 5

Preparación de la o-carboxibencil-6-tetrahidro-

1 4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 5)

Operando como en el Ejemplo 1 se obtiene el compuesto citado en el título (fusión: 151º).

Ejemplo 6

5 Preparación de la [(cloro-5-tienil)-2-metil]-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 6)

a) Se calienta cuatro horas a reflujo una mezcla de 10 gramos (0,074 moles) de tieno-(2,3-c)-piridina, 13,95 gramos (0,083 moles) de cloro-5-clorometil-2-tiofeno en 90 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Después de enfriar, los cristales obtenidos se filtran, se lavan con éter y se secan a vacío (fusión: 158º; rendimiento 88,5%).

b) A una solución de 19,8 gramos (0,066 moles), de la sal obtenida en a) en 100 cm<sup>3</sup> de agua y 400 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden por porciones y enfriando, 5 gramos de boro hidruro sódico. Después de agitar durante una noche a la temperatura ambiente, la solución se concentra a vacío, se acidifica con ácido clorhídrico 3 N, se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. El aceite residual (16,3 gramos) se transforma en clorhidrato, que se recristaliza en etanol de 95º (fusión: 220º, rendimiento 35%).

Ejemplo 7

25 Preparación de la (hidroxi-2-fenil-2-etil)-6-metil-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 7)

Se agita durante seis horas a la temperatura ambiente una mezcla de 6 gramos (40,2 milimoles) de metil-7-tieno-(2,3-c)-piridina, 8,08 gramos (40,6 milimoles) de bromuro de fenacilo y 30 cm<sup>3</sup> de acetona. Después de evaporación

1 a vacío del disolvente, el bromuro de metil-7-fenacil-6-tieno(2,3-c)-piridinio se concentra en éter etílico, se filtra, se lava con éter y se seca a vacío (fusión: 255-260°; rendimiento 71%).

5 A una solución de 10 gramos (29 milimoles) del producto anterior en 35 cm<sup>3</sup> de agua y 140 cm<sup>3</sup> de etanol se añaden, por porciones, 2,2 gramos de borohidruro sódico. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se destruye el exceso de borohidruro por adición de acetona.

10 Se concentra la solución a vacío y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. El residuo aceitoso se transforma en clorhidrato, que se recristaliza en acetonitrilo (fusión: 212°, rendimiento 41%).

15 Ejemplo 8

Preparación de la (acetoxi-2-p-clorofenil-2-etil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (derivado 8)

Operando como en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto citado en el título (fusión: 92°).

20 Por modos operatorios análogos, se han preparado los derivados siguientes:

Derivado 9: clorhidrato de (hidroxi-2-propil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión: 212°.

25 Derivado 10: (acetoxi-2-m-metoxifenil-2-etil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos; fusión: 80°.

Derivado 11: clorhidrato de o-nitrobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión: 100° (con des

30

composición).

Derivado 12: p-nitrobencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, cristales color marrón; fusión 116-118º.

Derivado 13: maleato de o-cianobencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales verde pálido, fusión 168º.

Derivado 14: clorhidrato de (p-clorofenil-2-hidroxi-2-etil)-6-metil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 201-203º.

Derivado 15: oxalato de o-clorobencil-6-metil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales de color blanco sucio; fusión 142º.

Derivado 16: maleato de (cloro-2-bencil)-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 107º.

Derivado 17: maleato de (trimetoxi-3,4,5-bencil)-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 168º.

Derivado 18: clorhidrato de p-metoxibencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; producto blanco-amarillento, fusión 198-200º.

Derivado 19: clorhidrato de  $\beta$ -fenetil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 238º.

Derivado 20: clorhidrato de m-metoxibencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina;

1

cristales blancos, fusión 208°.

5

Derivado 21: clorhidrato de p-clorobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 235° (descomposición).

10

Derivado 22: clorhidrato de m-clorobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blanco-amarillentos; fusión > 240°.

15

Derivado 23: clorhidrato de (hidroxi-2-fenil-2-etil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 210-212°.

20

Derivado 24: clorhidrato de p-metoxibencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 240° (descomposición).

25

Derivado 25: clorhidrato de (dimetoxi-3,4-bencil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 216°.

30

Derivado 26: fumarato de o-fluorobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 173°.

Derivado 27: (hidroxi-2-p-clorofenil-2-etil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 122°.

Derivado 28: oxalato de (trimetoxi-2,3,4-bencil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos, fusión 175°.

Derivado 29: (hidroxi-2-p-fluorofenil-2-etil)-6-te

- 1                   trahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridi  
na; cristales blancos; fusión 102º.
- 5                   Derivado 30: (hidroxi-2-p-metoxifenil-2-etil)-6-te  
trahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina  
cristales blancos, fusión 106º.
- Derivado 31: maleato de metil-7-( $\beta$ -fenetil-6-tetra  
hidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina;  
cristales blancos, fusión 162º.
- 10                  Derivado 32: (hidroxi-2-p-metoxifenil-2-etil)-6-me  
til-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-  
-piridina; cristales de color blanco su  
cio, fusión 169-171º.
- 15                  Derivado 33: (hidroxi-2-m-metoxifenil-2-etil)-6-me  
til-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-  
-piridina; cristales de color blanco  
crema, fusión 143-145º.
- 20                  Derivado 34:  $\Lambda$ (dimetoxi-2,5-fenil)-2-hidroxi-2-  
-etil-6-metil-7-tetrahidro-4,5,6,7-  
-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blan  
cos, fusión 207-209º.
- 25                  Derivado 35: clorhidrato de (hidroxi-2-p-metoxi-fe  
noxi-3-propil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-tie  
no-(2,3-c)-piridina; cristales blancos,  
fusión 152º.
- Derivado 36: maleato de (oxo-3-butil)-6-tetrahidro-  
-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; crista  
les blancos, fusión 101º.
- 30                  Derivado 37: (hidroxi-2-tricloro-3,3,3-propil)-6-  
-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piri  
dina; cristales blancos, fusión 150º.



- 1 Derivado 45: bromuro de o-metoxifenacil-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión 243º.
- 5 Derivado 46: yoduro de (dicloro-2,4-fenacil)-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales amarillos, fusión 194º.
- Derivado 47: bromuro de p-clorofenacil-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión >260º.
- 10 Derivado 48: cloruro de (picolil-2-N-óxido)-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión 230º (descomposición).
- Derivado 49: yoduro de p-fluorofenacil-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales de color amarillo pálido, fusión 220º.
- 15 Derivado 50: bromuro de (dimetoxi-2,5-fenacil)-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión 252º; compuesto intermedio del derivado 34.
- 20 Derivado 51: bromuro de m-metoxifenacil-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión 245º; compuesto intermedio del derivado 33.
- 25 Derivado 52: yoduro de (dihidroxi-3,4-fenacil)-6-metil-7-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales de color marrón, fusión >260º.
- Derivado 53: bromuro de metil-7-p-metilfenacil-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión >260º.
- 30 Derivado 54: bromuro de p-hidroxifenacil-6-metil-7-

1 -tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales de color marrón, fusión >260°.

Derivado 55: bromuro de etoxicarbonilmetil-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión > 260°.

5

Derivado 56: cloruro de acetnil-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión >260°.

10

Derivado 57: cloruro de (carboxi-2-etil)-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales blancos, fusión 246-248°.

Derivado 58: cloruro de carboximetil-6-tieno-(2,3-c)-piridinio; cristales de color rosa pálido, fusión 170°.

15

Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se presentan a continuación evidencian la buena tolerancia y las actividades de los derivados de las fórmulas (I) y (IV).

#### I - Estudio toxicológico

20

Este estudio ha evidenciado la escasa toxicidad de los derivados de la invención.

25

A título indicativo, la dosis letal al 50% en 24 horas y por kg de peso corporal calculada según el método de Miller y Tainter, por vía intravenosa, es de 135 mg para el derivado 6, de 120 mg para el derivado 9, de 80 mg para el derivado 10, de 160 mg para el derivado 11, de 80 mg para el derivado 17, de 60 mg para el derivado 18, de 48 mg para el derivado 19, de 63 mg para el derivado 20, de 55 mg para el derivado 21, de 67 mg para el derivado 23, de 45 mg para el derivado 24, de 90 mg para el derivado 25, de 87 mg para

30

1 el derivado 26, de 45 mg para el derivado 27, de 60 mg para  
el derivado 29, de 53 mg para el derivado 31, de 84 mg para  
el derivado 34, de 19 mg para el derivado 35, de 16 mg para  
5 el derivado 36, de 18 mg para el derivado 37, de 22 mg para  
el derivado 38, de 35 mg para el derivado 39 y de 51 mg pa-  
ra el derivado 44.

La experimentación ha demostrado que los derivados  
de la invención eran bien tolerados a todo lo largo de los  
ensayos de toxicidad aguda, crónica o retardada, y que en  
10 las autopsias practicadas a los animales sacrificados no ha  
bía sido posible evidenciar ninguna anomalía.

## II - Estudio farmacológico

### 1º - Acción anti-inflamatoria

a) Método del edema localizado provocado por la ca-  
15 rragenina

Una solución de carragenina (0,1 ml) al 1%, se in-  
yecta en los flexores metatarsianos de la pata posterior de  
recha de la rata en el tiempo 0. Los animales del lote tra-  
tado reciben además, por vía oral, 100 mg/kg del derivado a  
20 ensayar respectivamente una hora antes, al mismo tiempo que  
la inyección del agente flogógeno, y luego una hora y dos  
horas y media después. Las medidas, que se efectúan con ayu-  
da del micrómetro de ROCH, en los tiempos 0, una hora, dos  
horas, tres horas y cinco horas después de la administra-  
25 ción de la carragenina permiten determinar, en función del  
tiempo, el porcentaje de actividad anti-inflamatoria. Los  
resultados se consignan en la Tabla I siguiente:

30



TABLA I

Porcentaje de actividad anti-inflamatoria

Derivado	Después de 1 hora	Después de 2 horas	Después de 5 horas
1	38	46	54
5	44	52	60
8	40	49	59
10	43	50	56
14	40	46	52
15	37	42	49
23	39	51	58
28	43	52	61
30	38	44	51
34	37	48	58

b) Método del edema generalizado de la ovoalbúmina

Se administra a la rata una inyección intraperitoneal simultánea de 1 ml de ovoalbúmina y de 0,5 ml de una solución acuosa de azul Evans al 1%. Por otra parte, se administran por vía oral 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 designa por una cifra que va de 1 a 5 según la progresión del síndrome inflamatorio. Las medidas se efectúan a la segunda hora y a la tercera hora. Se determina así el valor medio de la intensidad edematosa y el porcentaje de disminución de la reacción edematosa. Los resultados se consignan en la Tabla II a continuación.

TABLA II

Porcentaje de disminución

	<u>Derivado</u>	<u>Segunda hora</u>	<u>Tercera hora</u>
5	1	36	51
	5	42	61
	8	45	58
	10	48	55
	14	41	48
10	15	46	55
	23	50	61
	28	45	63
	30	39	59
	34	45	61

15

2º - Acción anti-arritmica

a) Frente a la adrenalina: la experimentación se ha  
 ce sobre el perro cloralosado, al que se administran, por  
 vía intravenosa, 5  $\mu$ g/kg de adrenalina. Los perros trata-  
 20 dos han recibido, tres minutos antes, 10 mg/kg del deriva-  
 do a ensayar. Se constata que, mientras que en los perros  
 testigo aparece una taquiarritmia severa, los perros trata-  
 dos, por el contrario, están eficazmente protegidos contra  
 los efectos arrítmicos provocados por la inyección de  
 25 adrenalina en dosis elevadas.

b) Frente a la uabaína: se administra, al perro clo-  
 ralosado, por vía intravenosa, la uabaína en dosis de 80  
 $\mu$ g/kg. Quince a veinte minutos después de esta inyección,  
 aparece en los animales una arritmia muy severa. Se adminis-  
 30 tran entonces, desde la aparición de la arritmia, 10 mg/kg

1 por vía intravenosa del derivado a ensayar. Se constata que los derivados de la invención restablecen muy rápidamente el ritmo sinusal al mismo tiempo que la actividad eléctrica cardíaca perturbada.

5 c) las perturbaciones del ritmo aparecen también en el perro por la ligadura de la arteria coronaria. Los derivados de la invención, inyectados en dosis de 10 mg/kg, han demostrado ser capaces de restaurar rápidamente una actividad cardíaca normal.

10 La actividad anti-arrítmica se ha revelado, por término medio, más importante para los derivados de fórmula (IV) que para los derivados de fórmula (I).

3º - Acción inhibidora de la agregación plaquetaria

15 Un plasma de rata, preparado para contener  $600.000 \pm 20.000$  plaquetas por  $\text{mm}^3$ , es normalmente turbio. La adición de difosfato de adenosina provoca la agregación de las plaquetas y, por tanto, un aumento de la transmisión luminosa, fenómeno fácilmente determinable con ayuda de un espectrofotómetro. Si se realiza el mismo ensayo con un  
20 plasma preparado a partir de la sangre de un animal que ha recibido 100 mg/kg de un derivado dotado de un poder inhibidor de la agregación plaquetaria, no se produce la agregación de las plaquetas y el suero sigue siendo turbio. La dosificación turbidimétrica efectuada con el espectrofotómetro  
25 permite evaluar el poder inhibidor de la agregación plaquetaria de los derivados que quedan.

Los ensayos efectuados con lotes de 5 ratas (3 testigos y 2 tratadas) han permitido constatar que los compuestos de la invención producían un porcentaje importante de  
30 inhibición de la agregación plaquetaria, siendo este porcen

1 taje respectivamente de 91% para el derivado 3, de 85% pa-  
ra el derivado 7, de 89% para el derivado 9, de 75% para el  
derivado 12, de 78% para el derivado 18, de 91% para el de-  
5 rivedo 21, de 78% para el derivado 24, de 86% para el deri-  
vado 27, de 89% para el derivado 29, y de 74% para el dori-  
vado 33.

Los estudios toxicológicos y farmacológicos que a-  
caban de ser expuestos, han evidenciado la buena tolerancia  
de los derivados de fórmula (I) y (IV), así como sus inte-  
10 resantes acciones anti-inflamatoria, anti-arrítmica e inhi-  
bidora de la agregación plaquetaria.

Dichos derivados pueden presentarse, para la adminis-  
tración oral, en forma de comprimidos, comprimidos trans -  
formados en grageas, cápsulas, gotas o jarabus. Se pueden  
15 presentar también, para administración rectal, en forma de  
supositorios, y para la administración parenteral, en forma  
de solución inyectable.

Cada dosis unitaria contiene, ventajosamente, de  
0,010 gramos a 0,300 gramos de principio activo, pudiendo  
20 variar las dosis administrables diariamente desde 0,010 a  
0,900 gramos de principio activo según la edad del paciente  
y la gravedad de la afección tratada.

Se darán a continuación, a título de ejemplo no li-  
mitante, algunas formulaciones farmacéuticas.

25

30

1	<u>1 - Comprimidos</u>		
	derivado 1	0,100 g	
	fécula de patata	0,010 g	
	talco	0,005 g	
5	estearato de magnesio	0,005 g	
	ácido esteárico	0,010 g	
	azúcar	0,025 g	
	<u>2 - Comprimidos transformados en grageas</u>		
10	Núcleo	derivado Nº 44	0,050 g
		levilita	0,010 g
		estearato de magnesio	0,010 g
		almidón	0,005 g
15	Revestimiento	goma tragacanto	0,003 g
		goma laca	0,002 g
		goma arábiga.	0,002 g
		glucosa	0,010 g
		talco	0,001 g
20		azul patentado	trazas
		azúcar	cantidad suficiente para 1 comprimido transforma- do en gragea.
25	<u>3 - Cápsulas</u>		
	derivado Nº 24	0,150 g	
	lactosa	0,005 g	
	estearato de magnesio	0,005 g	
	almidón	0,005 g	
30	sílice coloidal	0,010 g	

1 4 - Jarabe

derivado Nº 27 2,50 g

excipiente azucarado y aromatizado: cantidad suficiente para 100 ml

5 5 - Solución inyectable

derivado Nº 36 0,125 g

solución isotónica: cantidad suficiente para 2 ml

10 Los derivados de fórmulas (I) y (IV), por el hecho de sus propiedades anti-inflamatorias, anti-arrítmicas e inhibitoras de la agregación plaquetaria, son utilizables con ventaja en el tratamiento de los diferentes estados de la inflamación. Están indicados en los reumatismos inflamatorios crónicos, en los reumatismos degenerativos, en las

15 afecciones abarticulares, en otorrinolaringología, en estomatología, en cirugía post-operatoria y en traumatología.

Por sus acciones anti-arrítmica e inhibidora de la agregación plaquetaria, estos derivados permiten el tratamiento de las perturbaciones del ritmo cardíaco tales como

20 taquicardias sinusales, fibrilación y palpitaciones auriculares, taquicardias supraventriculares, y extrasístoles, así como de las perturbaciones del sistema circulatorio cerebral y periférico.

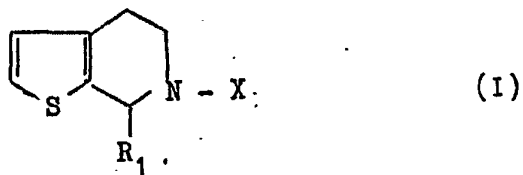
25

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 reco-

30 gen en las reivindicaciones siguientes:

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



en la que  $R_1$  representa hidrógeno o un radical alcoholo de  
1 a 6 átomos de carbono; X representa  $(CHR_2)_mH$ , en la que  
10  $m$  es un número entero de 2 a 15, ó  $(CHR_2)_nR_3$  en la que  $n$  es  
un número entero de 1 a 15;  $R_2$  representa hidrógeno o un  
grupo hidroxilo, aciloxi o alcoholo de 1 a 6 átomos de carbo-  
no; pudiendo tener los símbolos  $R_2$  significados diferentes  
en cada radical  $CHR_2$  cuando están presentes varios radica-  
15 les  $(CHR_2)$ ;  $R_3$  representa un grupo triclorometilo, acetilo,  
carboxi o alcóxicarbonilo, o un radical fenilo, fenoxi, ben-  
zoílo, tienilo o piridilo eventualmente sustituidos por al  
menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, nitro, ami-  
no, ciano, carboxi, alcoholoxicarbonilo, alcoholo de 1 a 6  
20 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o me-  
tilendióxido; sus sales de adición con los ácidos y sus deriva-  
dos de amonio cuaternario, caracterizado por el hecho de  
que se condensa un compuesto de fórmula



en la cual  $R_1$  tiene los significados dados arriba, con un  
30 halogenuro de fórmula

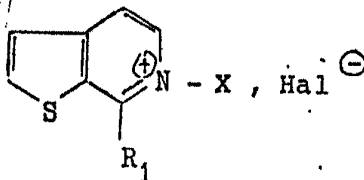
1

Hal - X

(III)

en la cual Hal representa un átomo de halógeno y X tiene el significado dado arriba, obteniéndose así una sal de piridinio de fórmula

5



10

y se hidrogena a continuación la sal de piridinio para obtener el derivado de fórmula (I).

15

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción de condensación en un disolvente inerte, particularmente en acetonitrilo.

20

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la hidrogenación por medio de un borohidruro de metal alcalino.

4ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-TIENO-(2,3-c)-PIRIDINA.

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

25

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

Madrid, 29 JUL 1977

P.A. Fernando de Elizaburo  
Por Poder.

30

TGG.