



10	ES	11	NUMERO	12	A 1
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			455701		
			-7 FEB. 1977		

**PATENTE DE INVENCION**

130	PRIORIDADES:	131	FECHA	133	PAIS
131	NUMEROS:				
	1530/76		9.2.76		SUIZA

147	FECHA DE PUBLICIDAD	151	CLASIFICACION INTERNACIONAL	152	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D   A61K		

154	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIENO/3,2+o/PIRIDINA

161	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ, A.G.

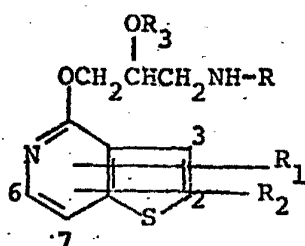
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza

172	INVENTOR (ES)
	Dr. Franz Troxler., Dr. Erik Wiskott

173	TITULAR (ES)

174	REPRESENTANTE
	D. JAIME GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,



I

en donde

$R_1$  es hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cloro o bromo en la posición 2, 3 ó 7, o flúor en la posición 2 ó 3, ciano o COOB, en donde B es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_2$  es hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cloro o bromo en la posición 2, 3 ó 7, ó flúor en la posición 2 ó 3,

$R_3$  es hidrógeno o un grupo  $-COR_4$ , en donde

$R_4$  es alquilo con 1 a 17 átomos de carbono, fenilo, fenilo monosustituído por nitro, fenilo mono- o disustituído por alquilo con 1 a 4 átomos de

carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35, fenilo mono-, di- o trisustituído por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo D-COOH, en donde D es etileno o trimetileno, y

- 5 R es fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono, fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono monosustituído en el radical fenilo por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35, o fenilalquilo con
- 10 8 a 10 átomos de carbono disustituído en el radical fenilo por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, el anillo fenílico en los radicales fenilalquilo debiendo estar separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno al que está ligada R,
- 15 con la condición de que cuando  $R_3$  significa un grupo  $-COR_4$ , R también puede significar alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono monosustituído por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- 20  $\alpha$ -dialquilpropinilo con 5 a 9 átomos de carbono,  $\alpha$ -dialquilalilo con 5 a 9 átomos de carbono, o fenoxialquilo con 8 a 11 átomos de carbono, el átomo de

oxígeno del cual está separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno al que está ligada R,

con la condición general de que, cuando  $R_1$  significa ciano o COOB, entonces  $R_2$  no puede significar cloro, bromo o flúor en la posición 2 ó 3.

$R_1$  significa preferentemente hidrógeno, alquilo, cloro, bromo o ciano,  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno o alquilo,  $R_3$  significa preferentemente un grupo  $-COR_4$ ,  $R_4$  significa preferentemente alquilo, fenilo, fenilo substituído por halógeno o alcoxi, o un grupo D-COOH, R significa preferentemente alquilo, alquilocicloalquilo, fenilalquilo o fenilalquilo substituído por alcoxi, preferentemente alquilo.

El alcoxi preferentemente contiene 1 ó 2, particularmente 1 átomo de carbono. Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  significan alquilo o cuando  $R_4$  significa fenilo substituído por alquilo o cuando R significa fenilalquilo substituído en el radical fenilo por alquilo o cicloalquilo substituído por alquilo o cuando B significa alquilo, entonces estos grupos alquilo preferentemente contienen 1 ó 2, particularmente 1 átomo de carbono.

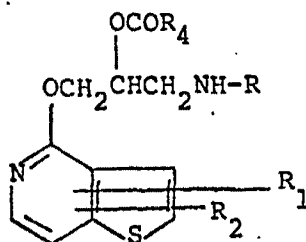
Cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  significan flúor, cloro o bromo, entonces estos substituyentes preferentemente significan cloro o bromo, particularmente bromo. Cuando R es alquilo, entonces este radical preferentemente es ramificado, particularmente en la posición  $\alpha$  con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado. Los radicales alquilo R preferidos son: isopropilo, butilo terc., 3-pentilo y pentilo terc., particularmente butilo terc. Cuando  $R_4$  es alquilo, entonces este radical preferentemente contiene de 1 a 10, particularmente de 4 a 9 átomos de carbono. Los radicales alquilo  $R_4$  preferidos son: butilo terc., 3-pentilo, pentilo terc. y octilo-n, particularmente butilo terc. y octilo-n. El halógeno con número ordinal de 9 a 35 significa preferentemente flúor o cloro. El fenilalquilo facultativamente substituído significa preferentemente fenetilo o fenetilo substituído. El cicloalquilo contiene preferentemente 3, 5 ó 6, particularmente 3 átomos de carbono. En el cicloalquilo substituído por alquilo, el grupo alquilo se encuentra preferentemente ligado al radical cicloalquilo en la posición 1. En el  $\alpha$ -dialquilpropinilo y en el  $\alpha$ -dialquilalilo, los grupos alquilo preferentemente son idénticos y cada uno de ellos con-

tiene preferentemente 1 ó 2, particularmente 1 átomo de carbono. El fenoxialquilo significa particularmente fenoxietilo, D significa preferentemente etileno.

5  $R_1$  y/o  $R_2$  se encuentran preferentemente en la posición 2 y/o 3. Cuando R significa fenilalquilo monosustituído o  $R_4$  significa fenilo monosustituído, entonces el anillo fenílico está sustituido preferentemente en la posición 4. Cuando R significa fenilalquilo polisustituído o  $R_4$  significa fenilo polisustituído, 10 entonces los sustituyentes del anillo fenílico tienen significados independientes el uno del otro, pero preferentemente son idénticos, y preferentemente significan grupos alcoxi, preferentemente en la posición 3,4 ó 3,4,5.

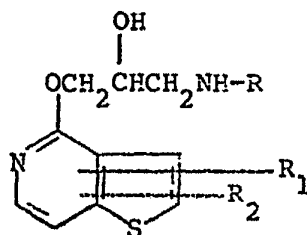
15 De acuerdo con la invención se obtienen los compuestos de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque

a) se producen compuestos de fórmula Ia,



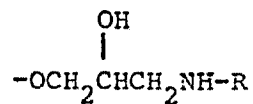
Ia

en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados previamente indicados,  
mediante esterificación de un compuesto de fórmula Ib,

Ib

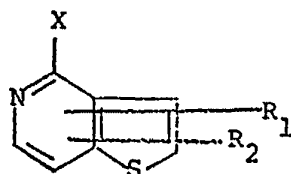
5 en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados previamente indicados, o

b) se producen compuestos de fórmula Ib mediante introducción de un grupo de fórmula III,



III

10 en donde R tiene el significado previamente indicado,  
en un compuesto de fórmula II,



II

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados, y

X significa un grupo que se separa.

El procedimiento a) de la invención puede  
 5 llevarse a cabo en forma análoga a los métodos conocidos para la acilación de alcoholes secundarios.

Por ejemplo, a los compuestos de fórmula Ib se les añade el anhídrido correspondiente al ácido de fórmula  $R_4\text{COOH}$  y un ácido. El ácido añadido puede  
 10 corresponder al anhídrido, pero el ácido y anhídrido pueden convenientemente ser diferentes. Se puede trabajar a temperaturas entre aprox.  $0^\circ$  y  $100^\circ$  C, preferentemente entre aprox. temperatura ambiente y  $40^\circ$  C. Si se desea, puede trabajarse en presencia de disolventes  
 15 orgánicos inertes.

La mezcla de la reacción puede seguirse elaborando en forma de por sí conocida, naturalmente

bajo condiciones suaves, ya que de otro modo se escindiría nuevamente el grupo éster.

El procedimiento b) de la invención es una reacción de sustitución en un heterociclo aromático conteniendo nitrógeno y que lleva un grupo que se separa en un átomo de carbono adyacente al nitrógeno. Esta reacción puede efectuarse de acuerdo con métodos conocidos. X significa preferentemente un grupo que se separa, aniónico, por ejemplo cloro, bromo o metilio; X significa particularmente cloro. La sustitución se efectúa, por ejemplo, dejando reposar una solución de un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula  $H-R_x$ , en donde  $R_x$  significa el grupo de fórmula III. La misma puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como butanol terc. Es ventajoso trabajar en presencia de una base, por ejemplo un alcoholato de metal alcalino tal como butilato terc. de potasio. La temperatura de la reacción puede variar entre aprox.  $0^\circ$  y aprox.  $80^\circ C$ , pero es conveniente usar la temperatura ambiente.

En los compuestos de fórmula I, el átomo de carbono de la cadena lateral, que lleva el grupo

-OR<sub>3</sub>, es asimétrico; por lo tanto, dichos compuestos pueden existir en forma de sus enantiómeros correspondientes.

Los enantiómeros de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en forma de por sí conocida, por ejemplo llevando a cabo los procedimientos de la invención empleando los enantiómeros correspondientes de los compuestos de partida, los que pueden obtenerse en forma de por sí conocida a partir de aldehído glicérico (R) o (S).

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal. A partir de los compuestos de fórmula I en forma libre pueden obtenerse las sales en forma de por sí conocida y viceversa. Así, los compuestos de fórmula I forman sales con ácidos, por ejemplo con ácido maléico.

En cuanto no se describa la producción de los productos de partida, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales farmacológicamente tolerables

exhiben efectos interesantes en ensayos farmacológicos. Por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos.

5 Dichos compuestos ejercen un efecto bloqueador sobre los  $\beta$ -receptores adrenérgicos y, por lo tanto, pueden emplearse inter alia en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, particularmente en el tratamiento de Angina pectoris.

10 Debido a su efecto antiarrítmico los compuestos son adecuados además para el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

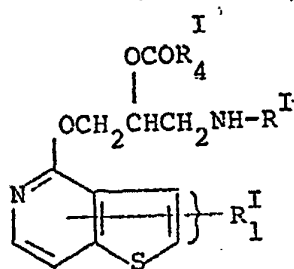
15 Los compuestos exhiben además efectos interesantes sobre el metabolismo, ya que inhiben la movilización de glucosa y ácido graso en la sangre, inducida por el stress psíquico.

Debido a su efecto metabólico, los compuestos pueden usarse en condiciones que conducen a una movilización indeseable de ácido graso, causada por el stress psíquico.

20 Particularmente interesante es el efecto sobre los  $\beta$ -receptores adrenérgicos.

Los enantiómeros (S) de los compuestos de fórmula I y sus sales son farmacológicamente más activos que los enantiómeros (R) correspondientes.

Entre los compuestos de fórmula Ia, los preferidos son los compuestos de fórmula Iaa,

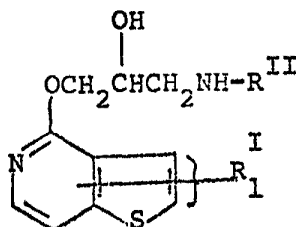


en donde

- 5  $R_1^I$  es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en la posición 2 ó 3, bromo o ciano,
- 10  $R_4^I$  es alquilo con 4 a 9 átomos de carbono, fenilo, fenilo monosustituído por halógeno con número ordinal de 9 a 35, fenilo mono-, di- o trisustituído por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo  $D^I-COOH$ , en donde  $D^I$  es etileno, y
- 15  $R^I$  es alquilo con 3 a 5 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 5 ó 6 átomos de carbono monosustituído por alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, particularmente aquellos compuestos de fórmula Iaa que están sustituidos en la posición 2 ó 3 por ciano; aquellos que llevan un grupo butilo terc. en el

5           nitrógeno de la cadena lateral y aquellos que tienen  
           como grupo  $R_4^I$  un grupo alquilo con 4 a 8 átomos de  
           carbono, preferentemente butilo terc. u octilo-n, un  
           grupo fenilo o un grupo fenilo monosustituído, prefe-  
 10           rentemente en la posición 4, por flúor, particularmente  
           los compuestos: 4-(3-butilamino-terc.-2-pivaloiloxi-  
           propoxi)tieno[3,2-c]piridin-2-carbonitrilo, 4-(3-  
           butilamino-terc.-2-nonanoiloxipropoxi)tieno[3,2-c]-  
           piridin-3-carbonitrilo, {1-butilamino-terc.-3-(3-  
 15           ciano-tieno[3,2-c]piridin-4-iloxi)-2-propil} hidrogen-  
           succinato y 4-(3-butilamino-terc.-2-(p-fluoroben-  
           zoiloxi)propoxi)tieno[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo.

Entre los compuestos de fórmula Ib, los  
 preferidos son los compuestos de fórmula Ibb,



Ibb

15           en donde

$R_1^I$  tiene el significado previamente indicado, y  
 $R^{II}$  es alquilo con 3 a 5 átomos de carbono,

cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono monosubstituido por alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono o fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono mono- o disubstituido en el radical fenílico por alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, particularmente aquellos compuestos de fórmula Ibb que están substituidos por ciano en la posición 2 ó 3, aquellos que llevan en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, un grupo fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono, disubstituido en el radical fenilo por alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono, disubstituido particularmente en la posición 3,4, particularmente el compuesto 4-[3-(3,4-dimetoxifenetilamino)-2-hidroxi-propoxi]tieno[3,2-c]piridin-2-carbonitrilo.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de sus sales fisiológicamente tolerables. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos usando los materiales de soporte o adyuvantes usuales.

Los compuestos de fórmula I o sus sales



EJEMPLO 1: 4-(3-Butilamino-terc.-2-nonanoiloxipropoxi)-  
tieno[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo

[procedimiento a)]

1,5 g de anhídrido de ácido pelargónico  
 5 en 3 cc de cloroformo se añaden a 0°, por gotas, a 2,7 g  
 de ácido pelargónico y 1,3 g de 4-(3-butilamino-terc.-  
 2-hidroxipropoxi)tieno[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo en  
 12 cc de cloroformo y se mantiene a temperatura ambiente  
 durante 15 horas. Después de la adición de 50 cc de  
 10 solución de sosa 2 normal, se extrae tres veces con  
 cloruro de metileno, se seca sobre SO<sub>4</sub>Mg, se filtra y se  
 concentra. Se obtiene el compuesto del título (P.F.  
 del hidrogenmaleato: 105-107° de tetrahidrofurano).

EJEMPLO 2: {1-Butilamino-terc.-3-(3-ciano-tieno[3,2-c]-  
piridin-4-iloxi)-2-propil} hidrogensuccinato

15

[procedimiento a)]

1 g de hidrogenmaleato de 4-(3-butilamino-  
 terc.-2-hidroxipropoxi)tieno[3,2-c]piridin-3-carbonitrilo  
 se disuelve en 15 cc de ácido acético glacial y se añaden  
 20 0,48 g de anhídrido de ácido succínico a temperatura  
 ambiente. Después de 15 horas se añaden 50 cc de éter.  
 Se obtiene el hidrogenmaleato del compuesto del título

(P.F. 134-137°).

Mediante esterificación de los compuestos correspondientes de fórmula Ib en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtienen los compuestos de fórmula Ia siguientes:

5

Ej. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	P.F.
3	butilo terc.	3-bromo	H	fenilo	hml 198-201°
4	butilo terc.	3-bromo	H	butilo terc.	hml 185-187°
5	butilo terc.	2-ciano	H	butilo terc.	hml 169-172°
6	butilo terc.	3-ciano	H	fenilo	hml 202-204°
7	butilo terc.	6-metilo	H	butilo terc.	hml 188-190°
8	butilo terc.	3-bromo	2-me-tilo	butilo terc.	hml 160-163°
9	butilo terc.	3-bromo	2-me-tilo	3,4,5-trime-toxi-fenilo	
10	butilo terc.	3-ciano	H	butilo terc.	hml 158-160°
11*	butilo terc.	3-ciano	H	4-flu-oro-fenilo	hml 172-174°
12	butilo terc.	3-bromo	2-me-tilo	fenilo	hml 197-200°

Ej. No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	P.F.
13	butilo terc.	3-ciano	H	3,4,5-tri- metoxi- fenilo	hml 207-210°

\* Usando cloroformo/triamida de ácido hexametilfosfórico  
1 : 1 en lugar de cloroformo como disolvente

hml = hidrogenmaleato

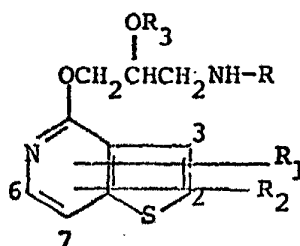
5. EJEMPLO 14: 4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenetilamino)-2-hidroxi-  
propoxi]tieno[3,2-c]piridin-2-carbonitrilo  
[procedimiento b)]

10 1,0 g de potasio se añade a 60 cc de butanol  
terc. al reflujo y después de la disolución se añade  
a 35° una solución de 6,4 g de 1,2-dihidroxi-3-(3,4-  
dimetoxifenetilamino)propano en 50 cc de butanol terc.  
y luego 5,0 g de 4-cloro-tieno[3,2-c]piridin-2-carbo-  
nitrilo. Después de 4 horas a 30°, la mezcla se sigue  
elaborando en la forma usual. Se obtiene el compuesto  
del título (P.F. del hidrogenmaleato: 150-153°).

15 Descrita suficientemente la naturaleza del  
invento, así como la manera de realizarlo en la prácti-  
ca, debe hacerse constar que las disposiciones anterior-  
mente indicadas son susceptibles de modificaciones de  
detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES:-

1. Procedimiento para preparar derivados de tieno/2,3-c/piridina, de fórmula I



I

en donde

$R_1$  es hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

5 cloro o bromo en la posición 2, 3 ó 7, ó flúor en la posición 2 ó 3, ciano o COOB, en donde B es alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_2$  es hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

10 cloro o bromo en la posición 2, 3 ó 7, ó flúor en la posición 2 ó 3,

$R_3$  es hidrógeno o un grupo -COR<sub>4</sub>, en donde

$R_4$  es alquilo con 1 a 17 átomos de carbono, fenilo,

fenilo monosustituído por nitro, fenilo mono-

15 o disustituído por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35,

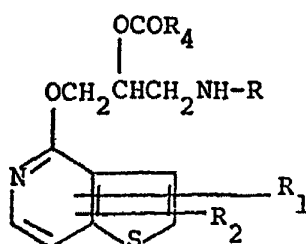
fenilo mono-, di- o trisustituído por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo D-COOH, en donde D es etileno o trimetileno, y

- 5 R es fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono, fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono monosustituído en el radical fenilo por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono o halógeno con número ordinal de 9 a 35, o fenilalquilo con 8 a 10 átomos de carbono disustituído en el radical
- 10 fenilo por alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, el anillo fenílico en los radicales fenilalquilo debiendo estar separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno al que está ligada R, con la condición de que
- 15 cuando  $R_3$  significa un grupo  $-COR_4$ ,
- R también puede significar alquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 7 átomos de carbono monosustituído por alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,
- 20  $\alpha$ -dialquilpropinilo con 5 a 9 átomos de carbono,  $\alpha$ -dialquilalilo con 5 a 9 átomos de carbono, o fenoxialquilo con 8 a 11 átomos de carbono, el átomo de oxígeno del cual está separado por a lo menos 2

átomos de carbono del átomo de nitrógeno al que  
está ligada R,

con la condición general de que, cuando  $R_1$  significa  
ciano o COOB, entonces  $R_2$  no puede significar cloro,  
5 bromo o flúor en la posición 2 ó 3,  
y sus sales, caracterizado porque

a) se producen compuestos de fórmula Ia,

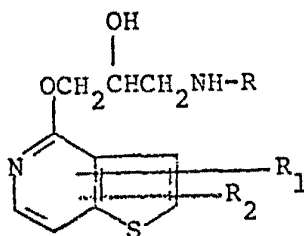


Ia

en donde R,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen los significados pre-  
viamente indicados,

10 mediante esterificación de un compuesto de fórmula

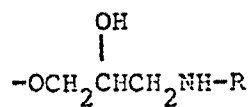
Ib,



Ib

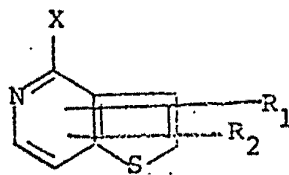
en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados previamente indicados, o

- b) se producen compuestos de fórmula Ib mediante introducción de un grupo de fórmula III,



III

- 5 en donde R tiene el significado previamente indicado, en un compuesto de fórmula II,



II

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados, y X significa un grupo que se separa, y los compuestos de fórmula I resultantes se obtienen en forma libre o como sales.

5

2.- Procedimiento para preparar derivados de tieno[2,3-c]piridina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 FEB. 1978

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ AGUDO Y PONS  
Dr. D. Fernando J. Suarez Diaz