

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente declaración y según el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	18	NUMERO	465683	10	A 1
21		22	FECHA DE PRESENTACION	3-1-78		

PATENTE DE INVENCION

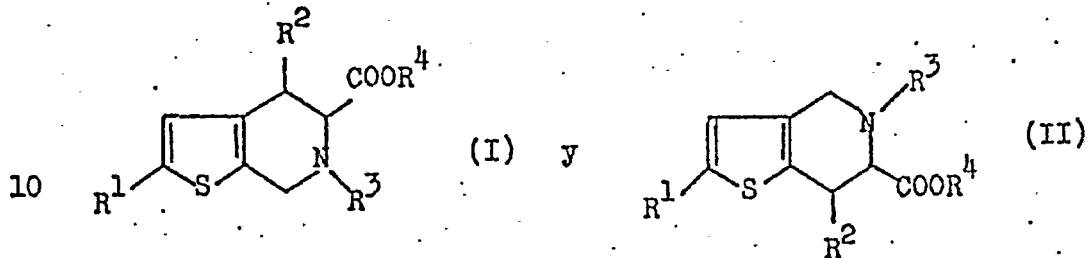
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77/CO408	7-1-77	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
24 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE TETRAHIDRO-4,5,6,7-TIENO-(2,3-c)- Y -(3,2-c)-PIRIDINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		(Dossier No. 652/77)
PARCOR		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
40, Avenue Georg V, 75008 Paris, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Jean-Pierre MAFFRAND.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 67.702)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

POOR
QUALITY

1fg

1 La invención se refiere a un procedimiento de
preparación de nuevas tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)- y
-(3,2-c)-piridinas, utilizables en terapéutica.

5 Los nuevos derivados preparados según la inven-
ción responden a las fórmulas:



en las cuales:

15 R^1 representa hidrógeno o un halógeno, particularmente el
cloro;

R^2 representa hidrógeno o un grupo hidroxilo;

20 R^3 y R^4 , que pueden ser idénticos o diferentes, represen-
tan cada uno hidrógeno o un radical alcohilo de 1 a 6 áto-
mos de carbono o fenil-alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos
de carbono en el grupo alcohilo y eventualmente sustitui-
do en el núcleo fenilo por al menos un (particularmente
de 1 a 3) átomo de halógeno o grupo alcohilo de 1 a 6 áto-
mos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidro-
xi, nitro, ciano o trifluorometilo.

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

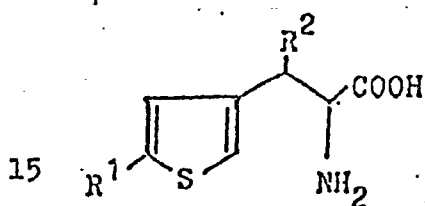
Estos compuestos pueden utilizarse como medica-
mentos o como intermediarios de síntesis.

30 Se han descrito ya derivados de tetrahidro-4,5,-

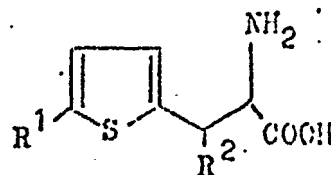
1 -6,7-tieno-piridinas en las patentes francesas 2.215.948 y
 2.312.247, pero ninguno de estos documentos describe la
 preparación de tales derivados que contienen un grupo car
 boxílico COOR⁴ en la posición orto con respecto al átomo
 5 de nitrógeno del anillo piridínico.

Así pues, la invención tiene por objeto un proce
 dimiento de preparación de los compuestos de la fórmula
 (I) o (II), caracterizado por el hecho de que:

10 a) se condensa con formaldehído en solución acuo
 sa, en presencia de un ácido mineral fuerte, un compuesto
 de fórmula

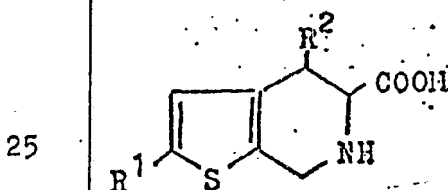


(III)

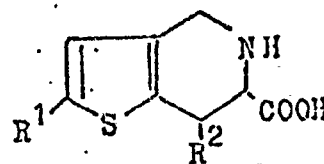


(IV)

20 en las cuales R¹ y R² tienen los significados dados a pro
 pósito de las fórmulas (I) y (II), obteniéndose así un de
 rivado de fórmula



(Ia)



(IIa)

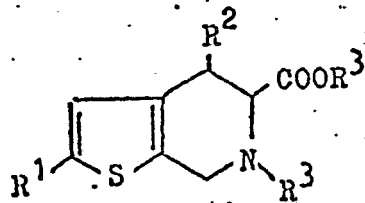
30 en las cuales R³ = R⁴ = H;

30

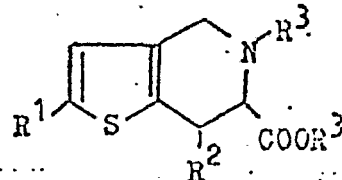
b) eventualmente, se hace reaccionar el derivado

1 de fórmula (Ia) o (IIa) con un halogenuro de fórmula R^3X
 en la cual R^3 es tal como se ha definido para las fórmulas
 (I) y (II), con excepción del hidrógeno, y X es un halógeno,
 obteniéndose así un derivado de fórmula

5



(Ib)



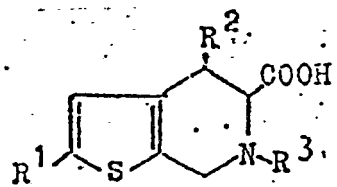
(IIb)

10

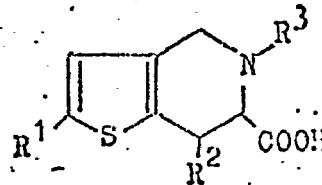
en las cuales $R^3 = R^4 \neq H$;

c) eventualmente, se somete a una hidrólisis un
 derivado de fórmula (Ib) o (IIb), obteniéndose así un derivado
 de fórmula

15



(Ic)



(IIc)

20

en las cuales $R^3 \neq H$ y $R^4 = H$, y

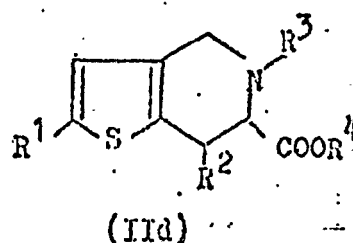
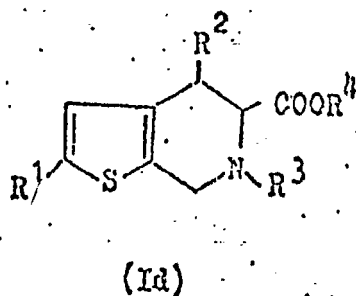
d) eventualmente, se esterifican los derivados
 de fórmula (Ic) o (IIc) por medio de un alcohol de fórmula
 R^4OH en la cual R^4 tiene la definición dada para las fórmu
 las (I) y (II) con la excepción del hidrógeno, obteniéndose
 así un derivado de fórmula

25

30

1

5

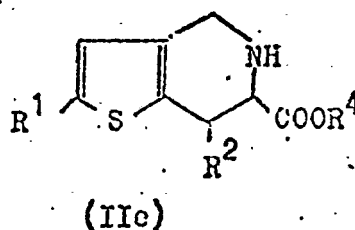
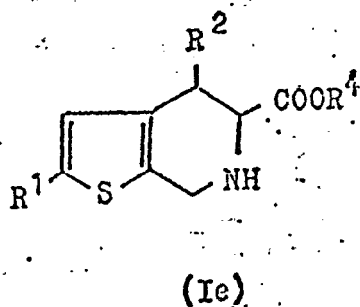


en las cuales $R^3 \neq R^4 \neq H$.

10

Según una variante, se esterifican los derivados de fórmula (Ia) o (Ib) obtenidos en la etapa a) con el alcohol R^4OH antes citado, obteniéndose así derivados de fórmula

15



20

en las cuales $R^3 = H$ y $R^4 \neq H$, y, eventualmente, se hace reaccionar el derivado de fórmula (Ie) o (IIe) con el halogenuro de fórmula R^3X antes citado, obteniéndose así los derivados de fórmula (Id) o (IIId).

25

La reacción de la etapa a), en la cual el ácido mineral es particularmente el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, se desarrolla generalmente a la temperatura ambiente pero, en ciertos casos, puede ser necesario calentar ligeramente el medio de reacción, a $50^{\circ}C$ por ejemplo.

30

En la etapa b), los derivados (Ia) y (IIa) se

1 hacen reaccionar con el halogenuro R^3X , con preferencia en
un ligero exceso, siendo X con preferencia el cloro, el
bromo o el yodo. La reacción se efectúa ventajosamente en
5 un disolvente inerte, tal como un alcohol inferior, por
ejemplo el etanol, o la dimetilformamida, en presencia de
un agente de fijación de los ácidos, tal como un carbonato
de metal alcalino, por ejemplo el carbonato de potasio; la
temperatura de reacción está comprendida generalmente en-
tre $60^{\circ}C$ y la temperatura de ebullición del disolvente uti-
lizado.

10 Cuando X es el cloro o el bromo, se puede añadir
ventajosamente una cantidad catalítica o estequiométrica
de un yoduro de metal alcalino tal como el yoduro de pota-
sio.

15 Los compuestos (Ib) y (IIb) obtenidos pueden so-
meterse a una hidrólisis básica por calentamiento a reflu-
jo en un disolvente alcanólico, tal como el metanol o el
etanol, en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal
como el hidróxido de sodio, obteniéndose así los derivados
20 (Ic) y (IIc).

Estos últimos pueden, a su vez, esterificarse
por calentamiento a reflujo en un alcohol de fórmula R^4OH
en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso, obteniéndose
así los derivados (Id) y (IID).

25 Según la variante indicada anteriormente, se pue-
den esterificar también directamente los compuestos (Ia) y
(IIa) por calentamiento a reflujo en un alcohol de fórmula
 R^4OH en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso, obte-
niéndose así los derivados (Ie) y (IIe) que pueden trans-
formarse, a su vez, en los compuestos (Id) y (IID) por con-
30

1 - densación con un halogenuro de fórmula R^3X en las condicio-
nes indicadas más arriba.

5 Las alaninas de fórmula (III) o (IV) ($R^1 = H$ o
Hal; $R^2 = H$) y las serinas de fórmula (III) o (IV) ($R^1 = H$
o Hal; $R^2 = OH$) necesarias para el procedimiento de la in-
vención, se pueden obtener como sigue:

- la β -(tienil-2)-alanina es un producto comer-
cial que puede prepararse según K. Dittmer, W. Herz y J.S.
Chambers, J. Biol. Chem. 1946, 166, 541;

10 - la β -(tienil-2)-serina puede prepararse según
G. Weitnauer, Gazz. Chim. Ital. 1951, 81, 162;

- la β -(cloro-5-tienil-2)-alanina puede prepa-
rarse según F. Crowe y F.F. Nord, J. Org. Chem. 1950, 15,
688;

15 - la β -(cloro-5-tienil-2)-serina puede prepara-
se a partir del cloro-5-tienaldehido-2 adaptando para ello
el procedimiento de G. Weitnauer citado más arriba; cristales
blancos, punto de fusión (descomposición) = 200-205°,
rendimiento 83%;

20 - la β -(tienil-3)-alanina puede prepararse se-
gún J. Shapira, R. Shapira y K. Dittmer, J. Am. Chem. Soc.,
1953, 75, 3655;

25 - la β -(tienil-3)-serina puede prepararse a par-
tir del tienaldehido-3 adaptando para ello el procedimien-
to de G. Weitnauer citado más arriba. Clorhidrato: cristales
blancos, p.f. = 241°.

Los restantes derivados de fórmula (III) y (IV)
se pueden preparar por uno de los procedimientos antes ci-
tados.

30 Todas las serinas utilizadas poseían la configu-

1 ración trans y, por consiguiente, las tienopiridinas de fórmula (I) y (II) en las que $R^2 = OH$ que se han derivado de ellas han presentado la configuración cis.

5 Las sales de adición con los ácidos minerales (clorhídrico, sulfúrico, etc.) u orgánicos (maleico, etc...) pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los especialistas.

Los ejemplos no limitantes siguientes se dan a título de ilustración de la invención:

10 Ejemplo 1

Carboxi-6-hidroxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

(Fórmula IIa: $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 = H$).

15 Se agita a la temperatura ambiente durante 72 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 205 g (1 mol) de β -(tienil-2)-serina en 1.200 cm³ de una solución acuosa de formaldehído al 35% y 1.100 cm³ de ácido sulfúrico 0,5 N. El precipitado de color beige claro obtenido se lava moderadamente con agua y se seca a vacío; punto de fusión, mayor que 260° (102,5 g). Se añade al filtrado la cantidad de lejía de sosa necesaria para neutralizar exactamente todo el ácido sulfúrico utilizado en la reacción. El nuevo precipitado obtenido se filtra, se lava con un poco de agua y luego con etanol y éter. Se obtiene después de secado a vacío una segunda porción (43,5 g) del producto esperado. Rendimiento global: 73%.

20

25

Ejemplo 2

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

30 (Fórmula IIa: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

1 Se obtiene según el modo operatorio del ejemplo 1 a partir de β -(tienil-2)-alanina. Cristales blancos: p. f. mayor que 260° (H₂O); rendimiento: 76%.

Ejemplo 3

5 Carboxi-6-cloro-2-hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIa); R¹ = Cl; R² = OH; R³ = R⁴ = H).

Se obtiene según el modo operatorio del ejemplo 1 a partir de β -(cloro-5-tienil-2)-serina. Cristales blancos: p. f. mayor que 260°; rendimiento, 43%.

Ejemplo 4

Carboxi-6-cloro-2-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIa; R¹ = Cl; R² = R³ = R⁴ = H).

15 Obtenida según el modo operatorio del ejemplo 1 a partir de β -(cloro-5-tienil-2)-alanina. Cristales blancos: p. f. mayor que 260°; rendimiento: 75%.

Ejemplo 5

20 Carboxi-5-hidroxi-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina. (Fórmula Ia; R¹ = H; R² = OH; R³ = R⁴ = H).

Obtenida según el modo operatorio del ejemplo 1 a partir de β -(tienil-3)-serina. Cristales blancos: p. f. mayor que 260°; rendimiento: 75%.

Ejemplo 6

25 Carboxi-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina. (Fórmula Ia; R¹ = R² = R³ = R⁴ = H).

Obtenida según el modo operatorio del ejemplo 1 a partir de β -(tienil-3)-alanina. Clorhidrato: cristales blancos; p. f. mayor que 260°, rendimiento: 87%.

30

1 Ejemplo 7

Bencil-5-benciloxicarbonil-6-hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 =$ bencilo).

5 Se calienta a 80° durante 30 minutos una mezcla de 20,5 g (0,103 moles) de carboxi-6-hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del ejemplo 1, 28,4 g (0,206 moles) de carbonato de potasio y 200 mg de yoduro de potasio en 150 cm³ de dimetilformamida. Se añaden 26,07 g (0,206 moles) de cloruro de bencilo y se agita a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, se filtran las sales minerales, se lava con etanol, se evapora a sequedad el filtrado y se disuelve el residuo en éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El aceite obtenido se transforma en clorhidrato, que se recristaliza dos veces en etanol; cristales blancos; p. f. 175-185°, rendimiento: 52%.

15 Ejemplo 8

20 o-Clorobenzoil-5-o-clorobenzoiloxicarbonil-6-hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 =$ o-clorobencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 7. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 160-180° (isopropanol), rendimiento: 48,5%.

25 Ejemplo 9

o-Metilbencil-5-o-metilbenciloxi-carbonil-6-hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 =$ o-metilbencilo).

30 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 7. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 180-190°

1 (isopropanol-etanol), rendimiento: 48%.

Ejemplo 10

5 Hidroxi-4-o-fluorobenciloxycarbonil-5-o-fluoro-
bencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina. (Fórmula Ib; $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 = o$ -fluorobencilo).

10 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 7 a partir de hidroxí-4-carboxi-5-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina (ejemplo 5) y de cloruro de o-fluorobencilo. Clorhidrato: cristales amarillo pálido; p. f. 175° (etanol), rendimiento: 57%.

Ejemplo 11

15 Hidroxí-4-benciloxycarbonil-5-bencil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina. (Fórmula Ib; $R^1 = H$; $R^2 = OH$; $R^3 = R^4 =$ bencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 10. Clorhidrato: cristales blancos, p. f. 160-165° (etanol-éter diisopropílico); rendimiento, 47%.

Ejemplo 12

20 Bencil-5-benciloxycarbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 =$ bencilo).

25 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 7 a partir de carboxi-5-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del ejemplo 2 y de cloruro de bencilo. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 135-140° (isopropanol), rendimiento: 65%.

Ejemplo 13

30 o-Clorobencil-5-o-clorobenciloxycarbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = o$ -clorobencilo).

1 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 12. Clorhidrato: cristales blancos; p. f. 120-130° (etanol-isopropanol), rendimiento: 20%.

Ejemplo 14

5 p-Metoxibencil-5-p-metoxibenciloxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = p$ -metoxibencilo).

10 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 12. Base: cristales blancos; p. f. = 72° (isopropanol), rendimiento: 31%.

Ejemplo 15

15 p-Nitrobencil-5-p-nitrobenciloxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = p$ -nitrobencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 12. Base: cristales de color beige: p. f. 122° (acetonitrilo), rendimiento: 51,5%.

Ejemplo 16

20 o-Cianobencil-5-o-cianobenciloxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = o$ -cianobencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 12. Base: cristales blancos: p. f. 107° (isopropanol-acetonitrilo), rendimiento: 44%.

25 Ejemplo 17

(Trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-(trimetoxi-3,4,5-bencil-oxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 =$ trimetoxi-3,4,5-bencilo).

30 Obtenida según un modo operatorio análogo al del

1 ejemplo 12. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. =
150-170° (etanol), rendimiento: 12%.

Ejemplo 18

5 Butil-5-butoxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-
no-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 =$
butilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del
ejemplo 12. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 141°
(isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 46%.

10 Ejemplo 19

Fenetil-5-fenetiloxycarbonil-6-tetrahidro-4,5,-
6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = R^2 = H$; R^3
 $= R^4 =$ fenetilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del
15 ejemplo 12. Oxalato: cristales blancos: p. f. 160° (eta-
nol), rendimiento: 17%.

Ejemplo 20

20 Benciloxycarbonil-5-bencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-
-tieno-(2,3-c)-piridina. (Fórmula Ib; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4$
 $=$ bencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del
ejemplo 7 a partir de carboxi-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-
-(2,3-c)-piridina (ejemplo 6) y de cloruro de bencilo.
Clorhidrato: cristales amarillo pálido: p. f. 135-140°
25 (isopropanol), rendimiento: 53%.

Ejemplo 21

30 Cloro-2-bencil-5-benciloxycarbonil-6-tetrahidro
-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIb; $R^1 = Cl$; R^2
 $= H$; $R^3 = R^4 =$ bencilo).

Obtenida según un modo operatorio análogo al del

1 ejemplo 7 a partir de cloro-2-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina (ejemplo 4) y de cloruro de bencilo. Clorhidrato: cristales de color beige: p. f. 140-160°, rendimiento: 56%.

5 Ejemplo 22

Bencil-5-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIc; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = \text{bencilo}$; $R^4 = H$).

10 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de 8 g (0,02 moles) de clorhidrato de bencil-5-benciloxicarbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del ejemplo 12 y 7 cm³ de lejía de sosa ($d = 1,38$) en 70 cm³ de etanol. El precipitado obtenido se disuelve por adición de ácido acético glacial. Después de evaporar a sequedad, el residuo se toma de nuevo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza dos veces en dimetilformamida: cristales blancos: p. f. 230°, rendimiento: 69,5%.

20 Ejemplo 23

o-Clorobencil-5-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIc; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = \text{o-clorobencilo}$; $R^4 = H$).

25 Obtenida según un modo operatorio análogo al del ejemplo 22. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 175-180° (etanol), rendimiento: 55,5%.

Ejemplo 24

30 (Trimetoxi-3,4,5-bencil)-5-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIc; $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = \text{trimetoxi-3,4,5-bencilo}$; $R^4 = H$).

1 Obtenida por un modo operatorio análogo al del
ejemplo 22. Base: cristales de color beige: p. f. 199^o
(isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 57%.

Ejemplo 25

5 Metil-5-carboxi-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-
-c)-piridina. (Fórmula IIc; R¹ = R² = H; R³ = metilo; R⁴ =
H).

10 Obtenida por un modo operatorio análogo al del
ejemplo 22. Clorhidrato: cristales blancos: p. f. 180-200^o,
rendimiento: 79%.

Ejemplo 26

15 Bencil-5-carboxi-6-cloro-2-tetrahidro-4,5,6,7-
-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIc; R¹ = Cl; R² = H; R³
= bencilo; R⁴ = H).

20 Obtenida por un modo operatorio análogo al del
ejemplo 22. Base: cristales de color beige: p. f. 205^o,
rendimiento: 45%.

Ejemplo 27

25 Cloro-2-bencil-5-etoxicarbonil-6-tetrahidro-4,5,
6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIId; R¹ = Cl; R² = H;
R³ = bencilo; R⁴ = etilo).

30 Se hace borbotear una ligera corriente de cloru-
ro de hidrógeno en una solución calentada a reflujo de 450
mg (1,46 milimoles) de cloro-2-bencil-5-carboxi-6-tetrahi-
dro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del ejemplo 26 en 5 cm³
de etanol absoluto. Al cabo de 90 minutos de calentamien-
to, se disuelve el precipitado obtenido por adición de
agua, se alcaliniza con amoníaco y se extrae con éter. Los
extractos etéreos se lavan con agua, se secan sobre sulfa-
to de sodio y se evaporan a sequedad. El aceite obtenido

1 se transforma en clorhidrato que se recristaliza en isopropanol: cristales de color beige, p. f. 130-140°, rendimiento: 46%.

Ejemplo 28

5 Metil-5-etoxicarbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIId; $R^1 = H$; $R^2 = H$; $R^3 = \text{metilo}$; $R^4 = \text{etilo}$).

Obtenida por un modo operatorio análogo al del ejemplo 27 a partir de metil-5-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del ejemplo 25.

10 Base: aceite amarillo pálido; p. eb.₁ = 105°, rendimiento 15%.

Ejemplo 29

15 Cloro-2-metoxicarbonil-5-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIe; $R^1 = Cl$; $R^2 = H$; $R^3 = H$; $R^4 = \text{metilo}$).

Se hace borbotear una ligera corriente de gas clorhídrico en una suspensión calentada a reflujo de 4,5 g de cloro-2-carboxi-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina en 50 cm³ de metanol. Después de una hora de calentamiento, se elimina un ligero precipitado por filtración y se evapora el filtrado a sequedad. El residuo proporciona, después de recristalización en isopropanol, cristales de color blanco sucio; p. f. pastoso 190-200°, rendimiento: 52%.

Ejemplo 30

30 Cloro-2-o-clorobencil-5-metoxicarbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina. (Fórmula IIId; $R^1 = Cl$; $R^2 = H$; $R^3 = \text{o-clorobencilo}$; $R^4 = \text{metilo}$).

Se calienta a 100° durante 21 horas una mezcla

1 de 2,1 g (7,86 milimoles) de clorhidrato de cloro-2-metoxi
carbonil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina del
ejemplo 29, 1,27 g (7,86 milimoles) de cloruro de o-cloro-
5 bencilo y 1,1 g (7,86 milimoles) de carbonato de potasio
en 20 cm³ de dimetilformamida. Después de enfriar, se fil-
tran las sales minerales, se lava con etanol, se evapora a
sequedad el filtrado y se disuelve el residuo en éter. La
fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de
10 sodio y se evapora a sequedad. El aceite residual se trans-
forma en clorhidrato cuya recristalización en una mezcla
isopropanol-éter diisopropílico proporciona cristales blan-
cos; p. f. 125-130°, rendimiento 30%.

Los resultados de los ensayos farmacológicos y
toxicológicos que se presentan a continuación ponen de ma-
15 nifiesto las propiedades de los derivados preparados según
la invención, en particular una escasa toxicidad y una to-
lerancia excelente así como actividades inhibidora de la
agregación plaquetaria, anti-sedimento y antitrombótica.

I.- Estudio toxicológico

20 Los compuestos de la invención gozan de una exce-
lente tolerancia y de una escasa toxicidad. Así, la dosis
letal media durante 24 horas por kg de peso del animal, de
terminada en el ratón según el método de Miller y Tainter,
por vía oral, es superior a 350 mg para todos los deriva-
25 dos.

Según el mismo método y por vía intravenosa, la
dosis letal media durante 24 horas por kg de peso del ani-
mal es, por ejemplo, de 118 mg para el derivado del ejem-
plo 1, de 235 mg para el derivado del ejemplo 2, de 180 mg
30 para el derivado del ejemplo 23 y de 325 mg para el deriva-

1 do del ejemplo 25.

Además, los ensayos efectuados sobre la toxicidad aguda, crónica, sub-crónica y retardada, en el caso de diversas especies animales, no han evidenciado ninguna
5 reacción local o general, ninguna perturbación en los controles biológicos efectuados regularmente, ninguna anomalía en los exámenes microscópicos y macroscópicos en los animales sacrificados y sometidos a la autopsia al final de la experimentación.

10 II.- Estudio farmacológico

12) Acción inhibidora de la agregación plaquetaria

En ratas de la cepa Wistar, se efectúa una extracción de sangre en la vena yugular. A partir de esta
15 sangre citratada y después de centrifugación, se reconstituye un plasma que contiene 600.000 ± 20.000 plaquetas por mm^3 , que servirá en todas las medidas de agregación.

a) Medida de la agregación plaquetaria producida por el ADP

20 Se ponen 0,4 ml de plasma en un tubo siliconado provisto de una barra imantada y siliconada asimismo. El tubo se introduce en un agregómetro conectado a un aparato que permite registrar las variaciones de densidad óptica. Cuando la transmisión de la luz ha alcanzado un valor esta
25 ble, se introducen en el tubo 0,5 ml de una solución que contiene 10 micromoles de ADP (adenosin-difosfato).

La agregación de las plaquetas provoca entonces un aumento de la transmisión luminosa seguida de una disminución consecutiva a la fase de desagregación.

30 La variación máxima de densidad óptica así deter

1 minada caracteriza la intensidad de la agregación.

b) Medida de la agregación plaquetaria producida por el colágeno

5 La solución de ADP se reemplaza por una solución de colágeno (extracto de tendones de bovinos).

c) Resultados

10 Se utilizan diferentes lotes de 20 ratas, recibiendo cada lote un derivado a ensayar por vía oral, a la dosis de 100 mg/kg. Los resultados más significativos obtenidos, en el curso de estos dos ensayos, se registran en la Tabla I siguiente, que indica el porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria obtenido, con relación al testigo, 3 horas después del tratamiento.

15

TABLA I

	<u>Tratamiento</u>	<u>Porcentaje de inhibición</u>	
		<u>A.D.P.</u>	<u>Colágeno</u>
	Derivado del ejemplo:		
	1	63,8	95,8
20	4	63,1	91,3
	5	62,3	90,5
	8	61,8	90,4
	10	62,2	92,1
	11	60,5	91,6
25	12	61,6	90,8
	13	64,4	96,1
	17	61,2	92,0
	20	60,4	91,5
	23	63,9	95,2
30	25	61,6	92,4

1	Tratamiento	Porcentaje de inhibición	
		A.D.P.	Colágeno
	Derivado del ejemplo:		
	28	60,8	90,2
	29	62,7	92,7
5	30	62,4	93,0

2º) Actividad anti-sedimento

Esta actividad se ha estudiado in vitro e in vivo en la rata.

10 1.- Estudio in vitro

Glóbulos de rata lavados tres veces se diluyen a 1/250 en suero fisiológico. En cada uno de 5 tubos se ponen 0,6 ml de esta suspensión y 0,2 ml de suero fisiológico. Cada tubo recibirá a continuación respectivamente una cantidad de 0 - 25 - 50 - 100 y 200 microgramos del derivado a ensayar contenido en 0,2 ml de solución. Después de una incubación de una hora a 37º, se añaden 0,2 ml de solución de 125 microgramos/ml de sulfato de protamina, seguida de una nueva incubación de media hora a 37º. Los glóbulos de cada tubo se examinan a continuación con la célula de Mallases y se observa el porcentaje de glóbulos libres y el de los montones formados por 2, 3, 4, 5, etc., glóbulos. Los resultados de este tratamiento "preventivo" figuran en la Tabla II.

25 Este ensayo pone de manifiesto la actividad anti-sedimento de los derivados de la invención.

30 La experiencia se ha repetido según un formulario "curativo"; los glóbulos rojos se pusieron en contacto primeramente con el sulfato de protamina, y después, luego de una incubación de media hora, se añadieron 0,2 ml que

1 - contenían 25 microgramos del derivado a ensayar, operación
que fue seguida de una nueva incubación de una hora a 37°. Se han obtenido los resultados siguientes, consignándose el porcentaje de los aglomerados en función de su talla,
5 en la Tabla III.

Se puede pues, concluir, con una alta significación de la diferencia entre los valores encontrados para los glóbulos libres del ensayo testigo y el efectuado con los derivados según la invención.

10

15

20

25

30

17127

17127

TABLA II

Tamaño de los aglomerados	Testigos	Derivado del ejemplo 1			Derivado del ejemplo 13			Derivado del ejemplo 23			Derivado del ejemplo 27						
		25	50	100	200	25	50	100	200	25	50	100	200	25	50	100	200
1 *(G.R.14 bres)	33	64	69	86	89	65	68	87	90	60	65	78	83	62	66	75	84
2	22	25	24	7	9	26	23	8	9	21	25	14	11	16	20	15	9
3	13	11	5	4	2	9	5	3	1	16	6	5	4	17	10	7	5
4	6	0	2	3	0	0	4	2	0	3	4	1	2	5	4	3	2
5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*(G.R.) = glóbulos rojos

17127

TABLA III

Tamaño de los aglomerados	Testigos	Derivado del ejemplo:									
		1	5	13	15	23	26	27	29		
1 (glóbulos libres)	36	84	86	86	87	85	86	87	87	87	
2	22	12	11	9	11	10	12	10	10	9	
3	9	3	3	5	2	4	2	3	3	2	
4	6	1	0	0	0	1	0	0	0	1	
5	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Nota.- Se utilizaron 25 µg de cada producto.

1 2.- Estudio in vivo

5 Ratas Wistar de 200 a 300 g se anestesian con pentobarbital (2,5 mg/kg, intraperitoneal). Después de laparotomía central, se extrae un asa intestinal con su mesenterio y se pone en una solución de Ringer a 37°, contenida en una caja de Petri abierta sobre un microscopio invertido (25 x 10). El examen de las arterias mesentéricas permite constatar una circulación normal. Después de la administración de 25 mg/kg de sulfato de protamina por inyección directa en la vena yugular, se deposita un sedimento con estasis en varias arteriolas.

15 0,2 ml de una solución que contiene, o bien 1 mg/ml, o bien 0,1 mg/ml del derivado a ensayar, se inyectan luego en la vena yugular. Los testigos reciben únicamente 0,2 ml de suero fisiológico.

Los resultados medios observados sobre 10 animales fueron los siguientes:

Al inyectar 1 mg/ml de derivado a ensayar se observa:

20 - Una desaparición de 4-8 minutos del sedimento puntiforme con reaparición de una circulación normal del flujo plasmático parietal y del flujo globular axial.

- La persistencia de las imágenes del sedimento puntiforme en los testigos.

Al inyectar 0,1 mg/ml del derivado a ensayar, se observa:

25 - La desaparición en los mismos límites de tiempo de las imágenes puntiformes; no obstante, la corriente normal se restablece menos rápidamente.

- La persistencia del sedimento en los testigos.

30 Se observa, por tanto, que los derivados de la invención están dotados de una fuerte actividad anti-sedi-

1 mento, tanto si los ensayos se practican in vitro como si
se practican in vivo.

3^a) Propiedades anti-trombóticas

5 La técnica utilizada está basada en la descrita
por Friedman (Amer. J. Med. Sci. 253, 83, 1967). Después
de anestesia con éter y laparotomía mediana de ratas hem-
bra de la cepa Wistar que pesan entre 200 y 300 g, se deja
al descubierto la vena cava inferior. Una espiral metálica
10 aguzada, de 1,8 cm de longitud, se introduce en la luz del
vaso al nivel de la bifurcación renal y se "enrosca" hacia
las venas ilíacas; 5 horas más tarde, el animal se aneste-
sia de nuevo con éter. Se liga la vena cava inferior aguas
arriba y aguas abajo de la espiral, así como las colatera-
les comprendidas entre estas dos ligaduras. La espiral con
15 el trombo que la misma retiene, se extrae después de abrir
cuidadosamente la pared de la vena cava en toda la longi-
tud interesada; aquélla se seca a continuación por tampona-
mientos repetidos sobre papel de filtro y se pesa una pri-
mera vez. Inmediatamente después, esta espiral se desemba-
20 raza de su trombo en un baño de suero fisiológico, y a con-
tinuación se seca y se pesa de nuevo. La diferencia de pe-
so da el peso del trombo. El examen histológico de estos
trombos ha revelado que se trataba de trombos blancos.

25 Diferentes lotes de 10 ratas se tratan, cada uno,
por intubación gástrica con uno de los derivados a ensayar,
48 horas, 24 horas y 2 horas antes de la implantación de
la espiral metálica. Las extracciones han sido efectuadas
5 horas después de esta implantación.

30 Se han practicado ensayos idénticos con el dipi-
ridamol y el ácido acetilsalicílico. Los resultados se re-

1 cogen en la Tabla IV; se comprueba que el dipiridamol está desprovisto de actividad, y que el ácido acetilsalicílico es poco activo, mientras que los derivados de la invención producen un efecto anti-trombótico importante.

5

TABLA IV

Producto administrado	Dosis	Peso corporal	Peso del trombo
testigo	-	248 g	3,75 mg \pm 0,20
10 derivado del ejemplo 1	200 mg/kg	237 g	1,95 mg \pm 0,13
derivado del ejemplo 6	200 mg/kg	245 g	1,85 mg \pm 0,12
derivado del ejemplo 15	200 mg/kg	243 g	1,89 mg \pm 0,14
derivado del ejemplo 22	200 mg/kg	250 g	1,82 mg \pm 0,12
derivado del ejemplo 24	200 mg/kg	245 g	1,88 mg \pm 0,13
15 derivado del ejemplo 27	200 mg/kg	242 g	1,95 mg \pm 0,14
dipiridamol	200 mg/kg	248 g	3,75 mg \pm 0,32
ácido acetilsalicílico	200 mg/kg	243 g	3,13 mg \pm 0,24

20 Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la buena tolerancia y las interesantes propiedades inhibidoras de la agregación plaquetaria, anti-sedimento y anti-trombótica de los compuestos preparados según la invención que los hacen muy útiles en medicina humana y veterinaria.

25

Estos compuestos pueden presentarse, para la administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos grageificados, cápsulas, gotas y jarabe. Dichos compuestos se pueden presentar también, para la administración por vía rectal, en forma de supositorios y para la administración parenteral en forma de solución inyectable.

30

17127

1 Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de
0,010 a 0,300 g de principio activo, pudiendo variar las
dosis administrables diariamente desde 0,010 g a 0,900 g
de principio activo según la edad del paciente y la afec-
5 ción de que se trate.

Se darán a continuación, a título de ejemplos no
limitantes, algunas formulaciones farmacéuticas.

1.- Comprimidos

10 derivado N° 1 0,125 g
excipiente: Aerosil estándar,
almidón de maíz, lactosa, tal-
co.

2.- Comprimidos grageificados

15 derivado N° 5 0,100 g
excipiente: ácido silícico, fécula, Aerosil,
azúcar, lactosa, talco, estearato de magnesio, caolín, go-
ma laca, goma tragacanto, colofonia, almidón, óxido de ti-
tanio.

3.- Cápsulas

20 derivado N° 10 0,125 g
excipiente: talco, lactosa, Aerosil.

4.- Ampollas inyectables

25 derivado N° 18 0,075 g
excipiente: disolvente isotónico, cantidad
suficiente para 3 ml

5.- Supositorios

derivado N° 27 0,100 g
excipiente: triglicéridos semi-sintéticos.

30 Los estudios toxicológico y farmacológico que
acaban de presentarse han puesto de manifiesto la buena to

1 -lerancia de los derivados preparados según la invención
así como sus actividades inhibidora de la agregación pla-
quetaria, anti-sedimento y anti-trombótica.

5 Dichos derivados pueden, por consiguiente, ser
administrados con ventaja, a título preventivo o curativo,
en el tratamiento de las enfermedades que provocan una mo-
dificación patológica de la agregación plaquetaria, tales
como las enfermedades trombo-embólicas.

10

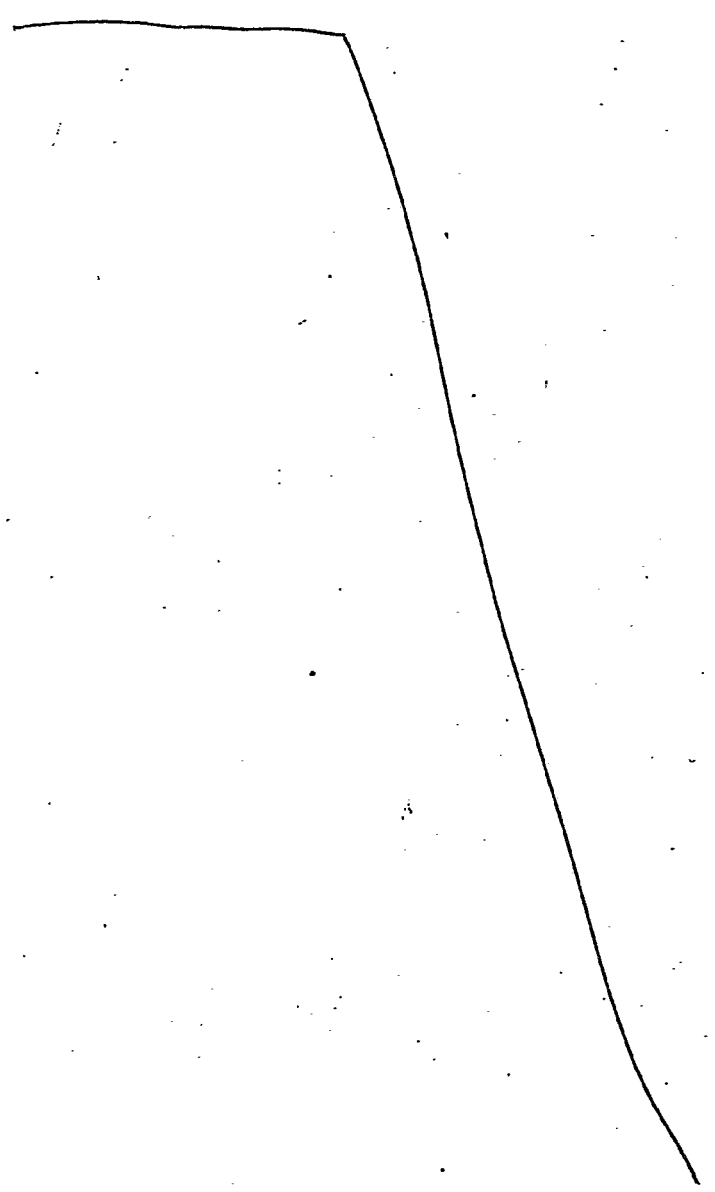
15

20

25

30

17127



1

REIVINDICACIONES

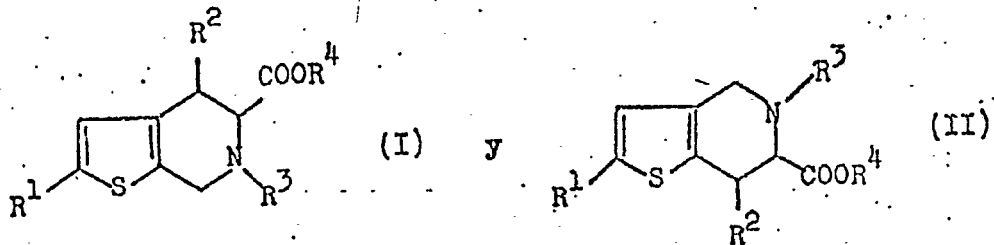
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)- y -(3,2-c)-piridinas de fórmulas:

15



20

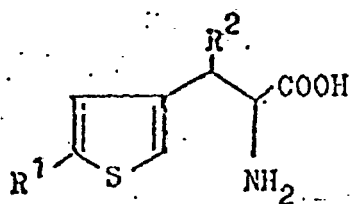
25

en las cuales: R^1 representa hidrógeno o un halógeno, especialmente el cloro; R^2 representa hidrógeno o un grupo hidroxilo; R^3 y R^4 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenil-alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el grupo alcohilo y sustituido eventualmente en el núcleo fenilo 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, ciano o trifluorometilo; y de sus sales de adición con ácidos, caracterizado por el hecho de que: a) se condensa con formaldehído en solución acuosa, en presencia de un ácido mineral fuerte, un compuesto de fórmula

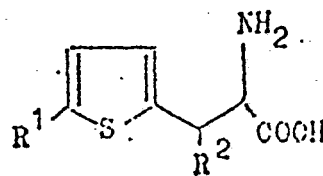
30

1

5



(III)

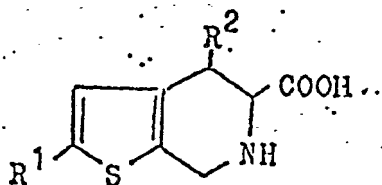


(IV)

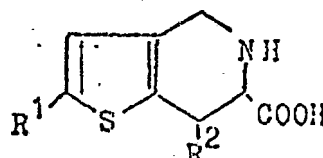
10

en las cuales R^1 y R^2 tienen los significados dados a propósito de las fórmulas (I) y (II), obteniéndose así un derivado de fórmula

15



(Ia)

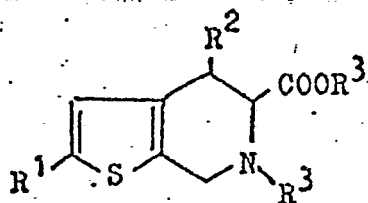


(IIa)

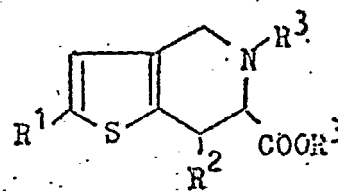
20

en las cuales $R^3 = R^4 = H$; b) eventualmente, se hace reaccionar el derivado de fórmula (Ia) o (IIa) con un halogenuro de fórmula R^3X en la cual R^3 es tal como se ha definido para las fórmulas (I) y (II), a excepción del hidrógeno, y X es un halógeno, obteniéndose así un derivado de fórmula

25



(Ib)



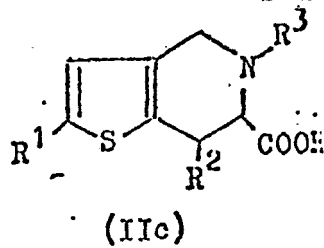
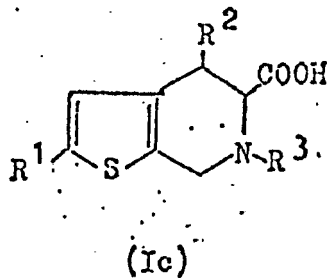
(IIb)

30

17127

1 en las cuales $R^3 = R^4 \neq H$; c) eventualmente, se someten a
 hidrólisis los derivados de fórmula (Ib) o (IIb), obteniéndose así un derivado de fórmula

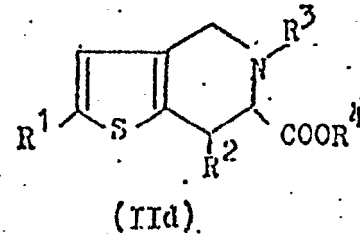
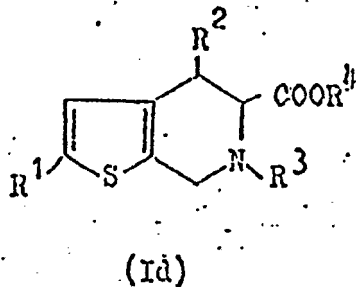
5



10

en las cuales $R^3 \neq H$ y $R^4 = H$, y d) eventualmente, se esterifican los derivados de fórmula (Ic) o (IIc) por medio de un alcohol de fórmula R^4OH en la cual R^4 tiene la definición dada para las fórmulas (I) y (II) a excepción del hidrógeno, obteniéndose así un derivado de fórmula

15



20

en las cuales $R^3 \neq R^4 \neq H$.

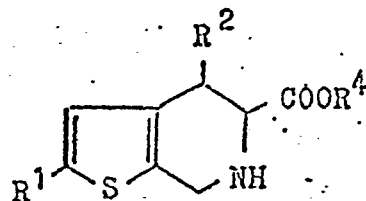
25

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se esterifican los derivados de fórmula (Ia) o (Ib) obtenidos en la etapa a) con el alcohol R^4OH precitado, obteniéndose así derivados de fórmula

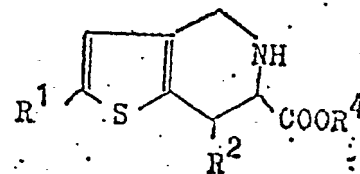
30

1

5



(Ie)



(IIe)

10

en las cuales $R^3 = H$ y $R^4 \neq H$, y, eventualmente, se hace reaccionar el derivado de fórmula (Ie) o (IIe) con el halógeno de fórmula R^3X precitado, obteniéndose así los derivados de fórmula (Id) o (IIId).

15

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la etapa a) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 50°C aproximadamente, siendo particularmente el ácido mineral el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

20

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la reacción de la etapa b) en un disolvente orgánico inerte en presencia de un agente de fijación de ácido, a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de ebullición del disolvente.

25

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que la hidrólisis de la etapa c) es una hidrólisis alcalina efectuada por medio de un hidróxido de metal alcalino en un disolvente alcanólico.

30

6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que la etapa de esterificación se efectúa en presencia de cloruro de hidrógeno

1 gaseoso.

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

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

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 Madrid, 03. ENO 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



15

20

25

17127

F C M