

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con lo que figura en la presente solicitud y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11
21

NUMERO

470274

AI

FECHA DE PRESENTACION

29. MAY 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES. (31) NUMERO 77/16878		(32) FECHA 2-6-77	(33) PAIS Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZO- <u>5,7</u> -TETRAHIDROINDOLINAS"			
(71) SOLICITANTE (S) PARCOR (Dossier No. 337/78)			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 40, Avenue Georges V, 75003 Paris, Francia			
(72) INVENTOR (ES) Daniel Trehel y Jean-Pierre Maffrend.			
(73) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE BOU OSCAR DE ELAMERU FERRANDEZ (P.-69.033)			

UNE A-4 MOD. 3106

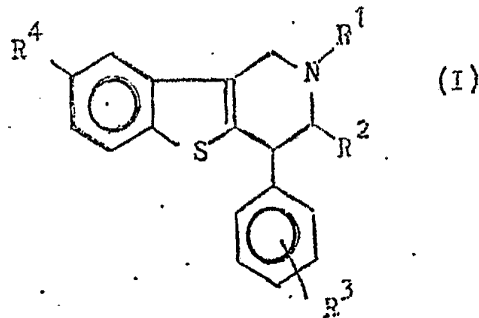
UTILISESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

103/.

POOR QUALITY

1 El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzo- $\left[\begin{array}{c} b \\ \hline \end{array} \right]$ -tienopiridinas, utilizables en medicina humana y veterinaria.

Estos nuevos derivados responden a la fórmula:



en la que:

15 R^1 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; alcoholo eventualmente sustituido en el núcleo aromático por al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxi, carboxamido, alcocarbonilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; nicotinilo; isonicotinilo; picolilo; furfurilo; metil-5-furfurilo; tenil-2 o -3; metil-5-tenil-2 o -3 o cloro-5-tenil-2;

20 R^2 representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior; y

25 R^3 y R^4 representan cada uno hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior.

Por "alcoholo inferior" o "alcoxi inferior" se quiere designar grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

El invento comprende también la preparación de sales de adición de los derivados de fórmula I con ácidos mi-

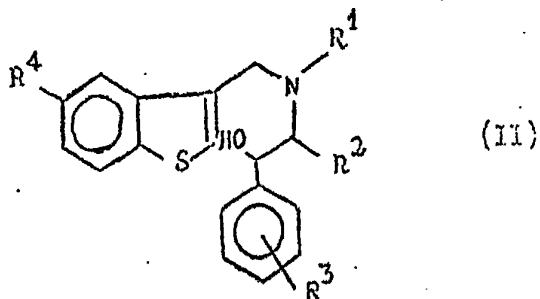
30

1

nerales u orgánicos.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según el invento se caracteriza porque se ciclisan compuestos de fórmula (II).

5



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados dados para la fórmula (I), por calentamiento en ácido polifosfórico a temperaturas comprendidas entre 60 y 80°C.

15

La ciclización se efectúa preferiblemente en presencia de un gas inerte, principalmente nitrógeno.

Los compuestos (II) utilizados como intermedios son compuestos nuevos que pueden prepararse por procedimientos clásicos. Se pueden obtener por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) como sigue:

20

Se hace reaccionar una fenil-1-etanolamina de fórmula (III) representada más adelante, en la que R^2 y R^3 tienen los mismos significados que antes, bien con un formil-3-benzo(b)tiofeno y se hace seguir por una reducción, bien con un halogenometil-3-benzo(b)tiofeno, para obtener el compuesto de fórmula (IIa) siguiente, que a continuación se condensa, si llega el caso, con un halogenuro de fórmula R^1X en la que R^1 tiene el mismo significado que anteriormente y X es un átomo de halógeno (cloro, bromo o yodo), si se desea que R^1 sea distinto de un átomo de hidrógeno.

25

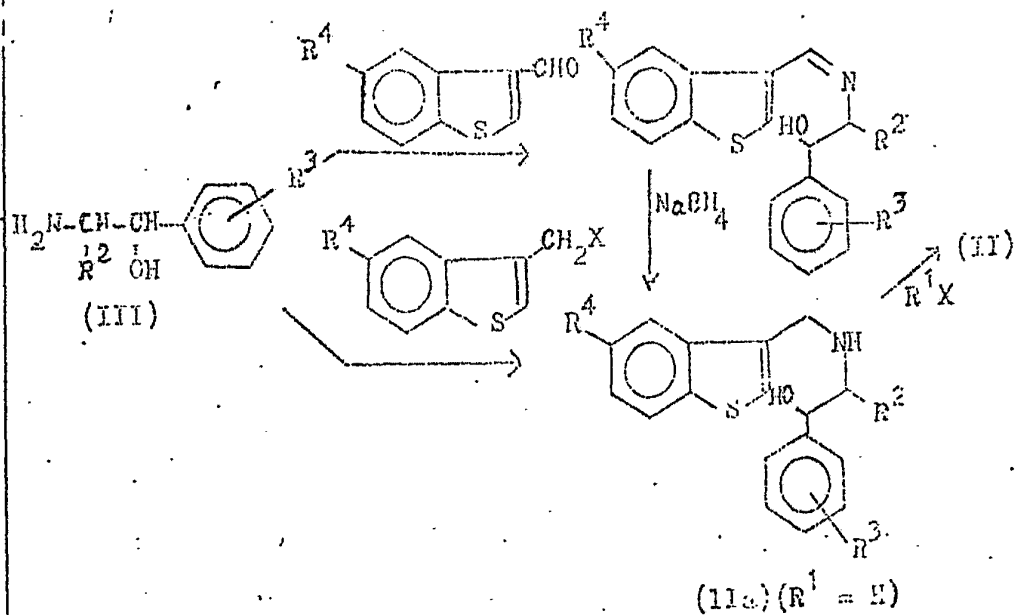
30

El esquema de reacción es el siguiente:

1

5

10



15

20

Los compuestos de fórmula (I) para los que R^1 es diferente de hidrógeno pueden obtenerse también por condensación de los compuestos de fórmula (I) correspondientes en los que R^1 es hidrógeno, con un compuesto de fórmula R^1X en la que X es un átomo de halógeno. La reacción se efectúa normalmente en un disolvente inerte tal como etanol o dimetilformamida, en presencia de una base tal como carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio. Cuando X es cloro o bromo, se puede añadir ventajosamente una cantidad catalítica de un yoduro mineral tal como yoduro de potasio.

25

Los halogenometil-2 o -3-benzo(b)tiofenos pueden prepararse según: S. AVAKIAN, J. MOSS y G. J. MARTIN, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 3075; H. B. CHAPMAN, K. CLARKE, B. GORE y S. N. SAWHNEY, J. chem. Soc. (C), 1968, 514; H. B. CHAPMAN, K. CLARKE y B. IDDON, J. chem. Soc. (C), 1965, 774. Los formil-2 y -3-benzo(b)tiofenos pueden prepararse según: D. A. SHIRLEY y M. J. DANZIG, J. amer. chem. Soc., 1952 74, 2935;

30

1 K. CLARKE, C.G. HUGUES, A.J. INCEPHRIES y R.M. SCROWSTON, J. chem. Soc.(C), 1970, 1013; M.S. EL SHANTA y R.M. SCROWSTON, J. chem. Soc.(C), 1967, 2085; E. CAMPAIGNE y E.S. NEISS, J. Het. Chem., 1966, 3, 46.

5 Los productos de partida de fórmula (III) son productos disponibles en el comercio o bien están descritos en la bibliografía.

Se preparan las sales de adición con ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, etc...) u orgánicos (por ejemplo ácido metanosulfónico, maleico, tartárico, cítrico, etc...) por los procedimientos clásicos usuales.

Los ejemplos no limitativos siguientes ilustran el procedimiento del invento:

15 Ejemplo 1 : Cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (fórmula I: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = CH_3$, $R^4 = Cl$).

a) preparación del amino-alcohol de fórmula II

20 Se calienta a 70°C, durante 14 horas, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 40 g (0,153 moles) de bromometil-3-cloro-5-benzo(b)tiofeno, 28,7 g (0,153 moles) de clorhidrato de norefedrina, 42 g (0,306 moles) de carbonato de potasio seco y 400 cm³ de dimetilformamida. Se filtran las sales minerales y se evapora el disolvente hasta sequedad

25 bajo vacío. El aceite residual se recoge con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio seco y se filtran sobre un lecho de sílice. La evaporación deja cristales que cristalizan en ciclohexano: cristales blancuzcos, p. de f. = 83°C, rendimiento: 71%.

30

190578

1 b) ciclización del amino-alcohol

Se calienta a 70°C durante hora y media, en atmósfera de nitrógeno, una mezcla agitada mecánicamente de 16,7 g (0,05 moles) del aminoalcohol anterior en 55 g de ácido polifosfórico comercial. Después de enfriamiento se vierte el medio de reacción sobre hielo, se hace básico con amoníaco concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio, se filtran sobre un lecho de sílice y se evaporan hasta sequedad.

10 Los cristales obtenidos se recrystalizan en una mezcla de isopropanol-etanol: cristales blancos, p. de f. = 174°C, rendimiento: 97%.

Ejemplo 2: Metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina. ($R^1 = R^3 = R^4 = H$, $R^2 = CH_3$).

15 a) preparación del amino-alcohol de fórmula II

Se realiza a partir del clorometil-3-benzo(b)tiofeno y de norefedrina según el modo de trabajo del Ejemplo 1 (parte a). Base; cristales blancos, p. de f. = 104°C (ciclohexano); rendimiento: 67%.

20 b) ciclización del amino-alcohol

Se realiza según el modo de trabajo descrito en el ejemplo 1 (parte b). Base: cristales blancos rosados, p. de f. = 164°C (isopropanol); rendimiento: 72,5%.

Ejemplo 3: Cloro-8-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina ($R^1 = R^2 = R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

25 a) preparación del amino-alcohol de fórmula II

Se realiza a partir de bromometil-3-cloro-5-benzo(b)tiofeno y de amino-2-fenil-1-etanol, según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 (parte a).

30 Base: cristales blancuzcos, p. de f. = 95°C (ciclohexano);

1 rendimiento: 40%.

b) ciclización del amino-alcohol

Se realiza según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 (parte b).

5 Metanosulfonato: cristales blancos, p. de f. = 234°C (etanol), rendimiento: 77%.

Ejemplo 4: Fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$).

a) preparación del amino-alcohol II

10 Se realiza a partir del clorometil-3-benzo(b)tiofeno y del amino-2-fenil-1-etanol, según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 (parte a).

Base: cristales blancos, p. de f. = 108°C (ciclohexano);
rendimiento: 34%.

15 b) ciclización del amino-alcohol

Se realiza según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 1 (parte b).

Metanosulfonato: cristales beige, p. de f. = 215°C (etanol),
rendimiento: 69%.

20 Ejemplo 5: Cloro-8-dimetil-2,3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina ($R^1 = R^2 = \text{metilo}$;
 $R^3 = H$, $R^4 = Cl$.)

Se efectúa la metilación en N de la cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (ejemplo 1), por condensación con yoduro de metilo, en etanol, en presencia de carbonato de potasio, o por reacción de Leuckart (calentamiento en presencia de formol y de ácido fórmico).

25 Clorhidrato: cristales blancos, p. de f. = 229°C (isopropanol), rendimiento: 100% (reacción de Leuckart).

30

190578

1 Ejemplo 6: Cloro-8-o-clorobencil-2-metil-3-fenil-4-tetrahi-
dro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina ($R^1 =$
o'-clorobencilo; $R^2 =$ metilo; $R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

5 Se calienta a 70°C durante 12 horas, una mezcla
de 6 g (0,019 moles) de cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-
-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo 1), 3,1 g
(0,019 moles) de cloruro de o-clorobencilo y 2,6 g (0,019
moles) de carbonato de potasio seco en 80 cm³ de dimetil-
formamida. Después de enfriamiento se filtran las sales mi-
10 nerales y el disolvente se evapora a presión reducida. El
residuo se recoge con agua y se extrae con cloruro de meti-
lano. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan
sobre sulfato de sodio, se filtran sobre un lecho de síli-
ce y se evaporan hasta sequedad. El residuo se transforma
15 en clorhidrato que se recristaliza en metanol: cristales
blancos, p. de f. = 175°C, rendimiento: 55%.

Ejemplo 7: Bencil-2-cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,-
3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina. ($R^1 =$ bencilo;
 $R^2 =$ metilo; $R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

20 Se condensa bromuro de bencilo con cloro-8-metil-
-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina
(Ejemplo 1) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.
Metanosulfonato: cristales blancos, p. de f. > 260° (ace-
tonitrilo), rendimiento: 63%.

25 Ejemplo 8: Fenil-4-p-tolil-2-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tie-
no[3,2-c]piridina ($R^1 =$ p-tolilo, $R^2 = R^3 = R^4 =$
H).

30 Se condensa el bromuro de p-tolilo con la fenil-4-
-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo
5), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

1 Clorhidrato: cristales blancos, p. de f. = 200°C (acetato de etilo-metanol), rendimiento: 99%.

5 Ejemplo 9: Metil-3-m-metoxibencil-2-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (R^1 = m-metoxibencilo; $R^3 = R^4 = H$; $R^2 = CH_3$).

Se condensa bromuro de m-metoxibencilo con metil-3-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo 3), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

10 Clorhidrato: cristales blancos, p. de f. = 160°C (acetonitrilo-metanol), rendimiento: 92%.

15 Ejemplo 10: Cloro-8-(trimetoxi-3,4,5-bencil)-2-metil-3-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (R^1 = trimetoxi-3,4,5-bencilo; $R^3 = R^4 = H$; R^2 = metilo).

Se condensa cloruro de trimetoxi-3,4,5-bencilo con cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo 1) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

20 Base: cristales blancos, p. de f. = 172°C, rendimiento: 78,5%.

Ejemplo 11: Cloro-8-o-nitrobencil-2-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (R^1 = o-nitrobencilo; $R^2 = R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

25 Se condensa cloruro de o-nitrobencilo con cloro-8-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo 3), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

Clorhidrato: cristales amarillos, p. de f. = 150°C (acetonitrilo); rendimiento: 45%.

30.

190578

1 Ejemplo 12: o-cianobencil-2-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-ben-
zo(b)tieno/ $\overline{3,2-c}$ piridina ($R^1 =$ o-cianobenci-
lo; $R^2 = R^3 = R^4 = H$).

5 Se condensa bromuro de o-cianobencilo con fenil-4-
-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno/ $\overline{3,2-c}$ piridina (Ejemplo
4), según el procedimiento del Ejemplo 7.

Base: cristales blancuzcos, p. de f. = 143°C, rendimiento:
69%.

10 Ejemplo 13: Cloro-8-metil-3-o-metoxicarbonilbencil-2-fenil-
-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno/ $\overline{3,2-c}$ piri-
dina ($R^1 =$ o-metoxicarbonilbencilo; $R^2 = CH_3$;
 $R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

15 Se condensa bromuro de o-metoxicarbonilbencilo con
cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno-
 $\overline{3,2-c}$ piridina (Ejemplo 1), según el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 6.

Clorhidrato: cristales blancuzcos, p. de f. = 155°C (acc-
tonitrilo), rendimiento: 86%.

20 Ejemplo 14: o-carboxibencil-2-cloro-8-metil-3-fenil-4-te-
trahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno/ $\overline{3,2-c}$ piridina
($R^1 =$ o-carboxibencilo; $R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 =$
Cl).

Este derivado se obtiene por hidrólisis básica del
compuesto descrito en el Ejemplo 13.

25 Base: cristales blancos, p. de f. = 258°C (metanol-dimetil-
formamida); rendimiento: 100%.

Ejemplo 15: Butil-2-cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,-
3,4-benzo(b)tieno/ $\overline{3,2-c}$ piridina ($R^1 =$ butilo;
 $R^2 = CH_3$; $R^3 = H$, $R^4 = Cl$).

30 Se condensa bromuro de butilo con cloro-8-metil-3-

1 -fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina
(Ejemplo 1), según el procedimiento descrito en el Ejemplo
6.

Metanosulfonato: cristales blancos, p. de f. = 210°C (aceto
5 nitrilo), rendimiento: 58%.

Ejemplo 16: Metil-3-fenil-2-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-
-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (R^1 = fenetilo;
 R^2 = CH_3 ; R^3 = R^4 = H).

Se condensa bromuro de fenetilo con metil-3-fenil-
10 -4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo
2), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

Clorhidrato: cristales blancos, p. de f. = 210°C (isopropa-
nol-metanol), rendimiento: 72%.

Ejemplo 17: Cloro-8-metil-3-fenil-4-(piridil-3)-metil-2-te-
15 trahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina
(R^1 = (piridil-3)metilo; R^2 = CH_3 ; R^3 = H,
 R^4 = Cl).

Se condensa clorhidrato de clorometil-3-piridina
con cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno-
20 [3,2-c]piridina (Ejemplo 1) según el procedimiento descrito
en el Ejemplo 6.

Diclorhidrato: cristales rosas, p. de f. = 260°C (metanol-
-dimetilformamida), rendimiento: 69%.

Ejemplo 18: Metil-3-fenil-4-(piridil-2)-metil-2-tetrahydro-
25 -1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (R^1 = (pi-
ridil-2)metilo; R^2 = CH_3 ; R^3 = R^4 = H).

Se condensa clorhidrato de clorometil-2-piridina
con metil-3-fenil-4-tetrahydro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]-
30 piridina (Ejemplo 2), según el procedimiento descrito en el
Ejemplo 6.

1 Diclorhidrato: cristales blancuzcos; p. de f. = 155°C (acetato de etilo-metanol); rendimiento: 63%

5 Ejemplo 19: Cloro-8-metil-3-fenil-4-(piridil-4)-metil-2-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina ($R^1 =$ (piridil-4)metilo; $R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = Cl$).

10 Se condensa clorhidrato de clorometil-4-piridina con cloro-8-metil-3-fenil-4-tetrahidro-1,2,3,4-benzo(b)tieno[3,2-c]piridina (Ejemplo 1), según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

Diclorhidrato: cristales marrones claros, p. de f. = 258°C, rendimiento: 41%.

15 Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se recogen a continuación, han puesto de manifiesto actividades interesantes de los derivados del invento, principalmente inhibidores de la agregación plaquetaria y sedantes.

I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

20 Los compuestos de fórmula (I) gozan de una tolerancia excelente y de una toxicidad débil. Así, la $DL_{50}/24h/kg$ de animal, determinada en el ratón según el método de Miller y Tainter, por vía oral, es superior a 400 mg para todos los derivados.

25 Además, los ensayos efectuados sobre la toxicidad aguda, crónica, sub-crónica y retardada, en diversas especies animales, no ponen en evidencia ninguna reacción local o general, ninguna perturbación en los controles biológicos regularmente efectuados, ninguna anomalía en los exámenes microscópicos y macroscópicos en los animales sacrificados y a los que se les ha hecho la autopsia, con fines de experi-

1 mentación.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

1a) Acción inhibidora de la agregación plaquetaria

5 En ratas de la raza Wistar, se efectúa una toma de sangre en la vena yugular. A partir de esta sangre tratada con citrato 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 por D.P.A.

10 Se coloca 0,4 ml de plasma en un tubo revestido con silicona provisto de una barra imantada recubierta a su vez con silicona. El tubo se introduce en un agregómetro unido a un aparato que permite registrar las variaciones de la densidad óptica. Cuando la transmisión de la luz ha alcanzado un valor estable, se introducen en el tubo 0,5 ml
15 de una solución que contiene 10 μM de D.P.A. (Difosfato de adenosina).

20 La agregación de las plaquetas provoca entonces un aumento de la transmisión luminosa seguido de una disminución consecutiva en la fase de desagregación.

La variación máxima de densidad óptica así determinada, caracteriza la intensidad de la agregación.

b) Medida de la agregación plaquetaria por colágeno

25 La solución de D.P.A. se sustituye por una solución de colágeno (extraído de tendones de ganado vacuno).

c) Resultados

30 Se utilizan diferentes lotes de 20 ratas, recibiendo cada lote un derivado de ensayo por vía oral, en la dosis de 100 mg/kg. Los resultados obtenidos durante estos dos ensayos se recogen en la tabla 1 siguiente, que indica

1

el porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria obtenida, con relación al testigo, tres horas después del tratamiento por el medicamento del invento, en el ensayo con D.P.A. y con colágeno.

5

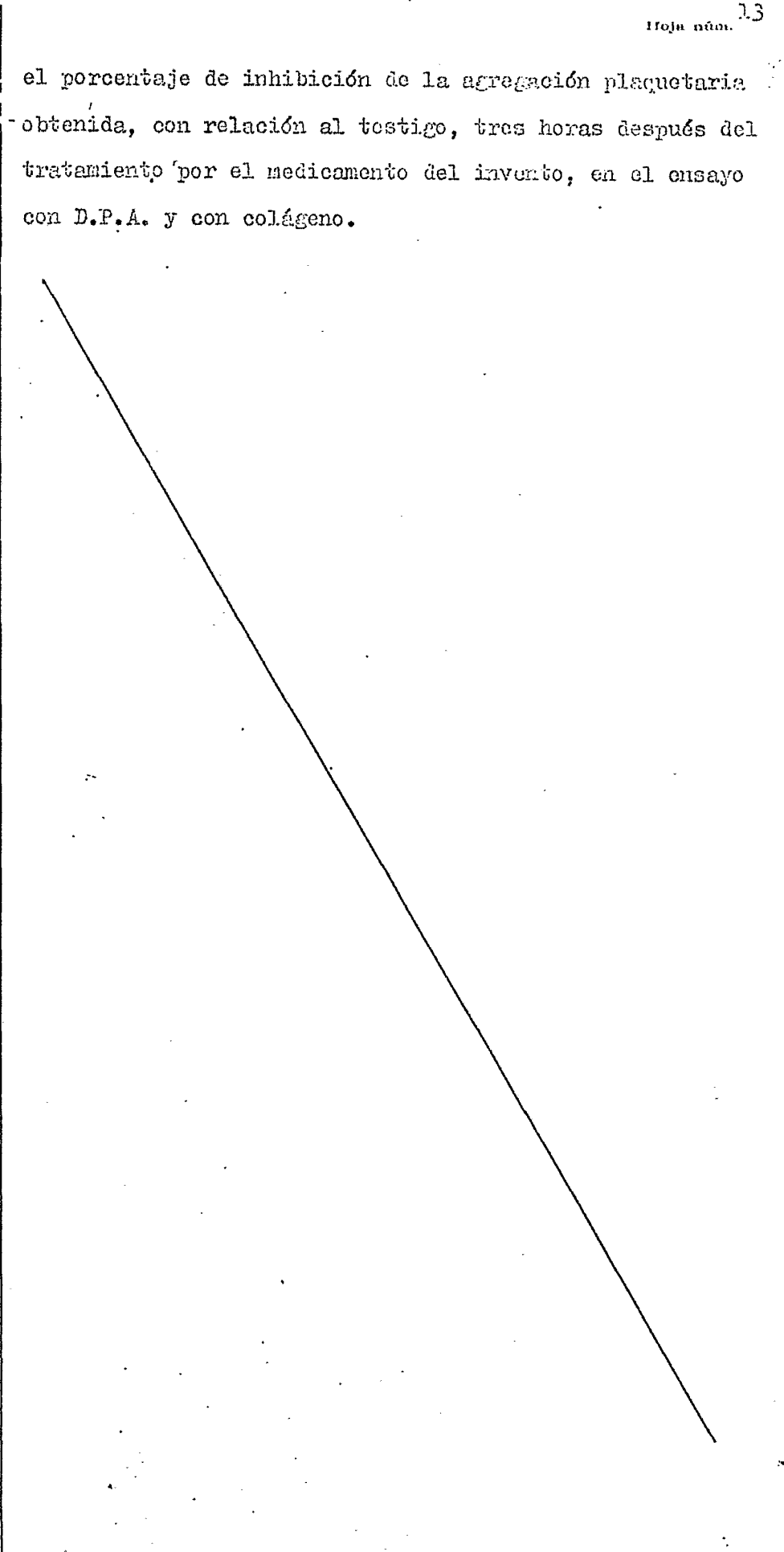
10

15

20

25

30



1

TABLA I

Tratamiento	Porcentaje de inhibición	
	D.P.A.	Colágeno
derivado del Ejemplo 1	62,1	91,4
derivado del Ejemplo 2	61,7	93,8
derivado del Ejemplo 3	62,9	90,5
derivado del Ejemplo 4	61,5	90,8
derivado del Ejemplo 5	60,8	91,2
derivado del Ejemplo 6	61,2	94,4
derivado del Ejemplo 7	63,0	95,1
derivado del Ejemplo 8	61,4	90,6
derivado del Ejemplo 9	61,8	91,2
derivado del Ejemplo 10	60,2	94,5
derivado del Ejemplo 11	62,5	92,7
derivado del Ejemplo 12	61,3	92,2
derivado del Ejemplo 13	62,1	95,0
derivado del Ejemplo 14	60,6	93,8
derivado del Ejemplo 15	60,1	92,6
derivado del Ejemplo 16	62,7	93,2
derivado del Ejemplo 17	63,5	90,4
derivado del Ejemplo 18	61,3	91,7
derivado del Ejemplo 19	62,4	91,9

30

190578

1

2ª) Acción sedante

La acción sedante de los compuestos de fórmula (I) ha sido estudiada según varios métodos.

A) Estudio del Comportamiento

5

Este estudio se ha efectuado según el método de SAMUEL IRWIN (Ph. D. Animal and Clinical Pharmacology Technics in drug evaluation). Los derivados de fórmula (I) se administran por vía oral a ratones a la dosis de 100 mg/kg. El estudio del comportamiento de los animales tratados, durante las cuatro horas siguientes, así como la medida de los diferentes parámetros fisiológicos, temperatura, velocidad cardíaca y respiratoria, ponen en evidencia la neta acción sedante de los derivados del invento.

10

B) Acción frente a los hipnóticos

15

Los productos de ensayo se administran a ratones por vía oral en la dosis de 100 mg/kg, 30 minutos antes de inyección intraperitoneal de una solución de 300 mg de cloral en 20 ml de suero fisiológico. Se registra el número de ratones dormidos, el tiempo de adormecimiento y la duración del sueño, con relación a los ratones testigos que no han recibido más que la inyección del cloral. Se observa que los derivados de fórmula (I) potencian considerablemente la acción del cloral, principalmente en lo que se refiere a la duración del sueño inducido y al número de ratones dormidos.

20

25

C) Ensayo de tracción

Este ensayo consiste en suspender en un hilo, por las patas anteriores, ratones que han recibido 100 mg de un derivado de ensayo por vía oral. Se considera que los ratones han sufrido una acción sedante cuando no consiguen, en 30 segundos, efectuar un restablecimiento que lleve al

30

1 menos una de sus patas posteriores sobre el hilo.

Los animales son probados antes del ensayo y los que no llegan a restablecerse en el tiempo de 30 segundos son eliminados. Se observa durante los ensayos que solamente 5 10% de los animales ensayados logran restablecerse.

D) Ensayo de cuatro placas (Boissier, Simon & Aron, Europ.J.of Pharmacol. 4, 1968, 145-151)

Un ratón, colocado en un recinto que contiene cuatro 10 placas electrificadas, recibe, por cada paso de una placa hacia otra, un estímulo eléctrico que provoca una huida desordenada. Al cabo de n choques eléctricos, el ratón no se mueve más. Se considera que el grado de sedación obtenido es proporcional al número n de sacudidas eléctricas que el ratón 15 tratado habrá recibido antes que se inmovilice en un rincón.

Se determina así, como los derivados de fórmula (I) administrados por vía oral en dosis de 100 mg/kg, producen un porcentaje medio de crecimiento del número de sacudidas eléctricas n del orden del 60% después de 15 minutos, de 62% después de 30 minutos y de 51% después de 90 minutos. 20

Los resultados de estos estudios ponen en evidencia la buena tolerancia y las interesantes propiedades inhibidoras de la agregación plaquetaria y sedantes de los derivados de fórmula (I) que los hace muy útiles en medicina humana y veterinaria. 25

Pueden presentarse para la administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos en grageas, cápsulas, gotas y jarabe. Pueden también presentarse para administración rectal, en forma de supositorios y para administración parenteral, en forma de solución inyectable. 30

1 Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de
0,010 g a 0,500 g de principio activo, las dosis adminis-
trables diariamente pueden variar de 0,010 g a 1,00 g de
principio activo según la edad del paciente y la afección
5 tratada.

A continuación se dan como ejemplos no limitativos,
algunas formulaciones farmacéuticas.

1) Comprimidos

Derivado del Ejemplo 2 0,050 g

10 Excipiente: almidón de maíz, estearato de magnesio, aéro-
sil, talco, amaranto, tartrazina.

2) Comprimidos en grageas

Derivado del Ejemplo 6 0,075 g

15 Excipiente: talco, almidón de maíz, goma arábiga, goma la-
ca, azúcar, glucosa, cera blanca, cera de carnauba, esper-
ma de ballena, lactosa, amarillo anaranjado S, óxido de ti-
tanio.

3) Cápsulas

Derivado del Ejemplo 9 0,100 g

20 Excipiente: estearato de magnesio, almidón de maíz, sacaro-
sa.

4) Ampollas inyectables

Derivado del Ejemplo 14 0,050 g

Excipiente: disolvente isotónico c.s.p. 5 ml

5) Supositorios

Derivado del Ejemplo 18 0,100 g

Excipiente: triglicéridos semisintéticos

6) Jarabe

Derivado del Ejemplo 2 1,00 g

30 excipiente aromatizado, c.s.p. 100 ml

1 Los estudios toxicológicos y farmacológicos que acaban de recogerse ponen en evidencia la buena tolerancia de los derivados de fórmula (I) así como sus actividades inhibitorias de la agregación plaquetaria y sedante.

5 También pueden administrarse con provecho, como preventivos o curativos, en el tratamiento de enfermedades que provocan una modificación patológica de la agregación plaquetaria, tal como las enfermedades trombo-embólicas.

10 Pueden también administrarse como sedantes y reguladores del sistema nervioso, en el eretismo nervioso, neuronía, estados de excitación con insomnio y trastornos de la dentición.

15

20

25

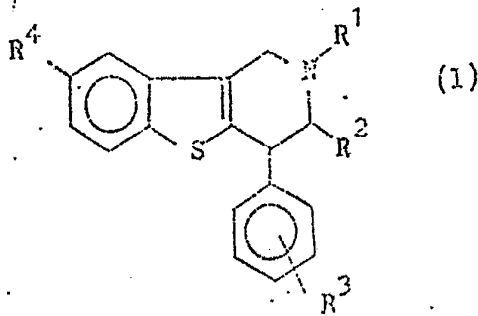
30

190578

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 recogen en las reivindicaciones siguientes:

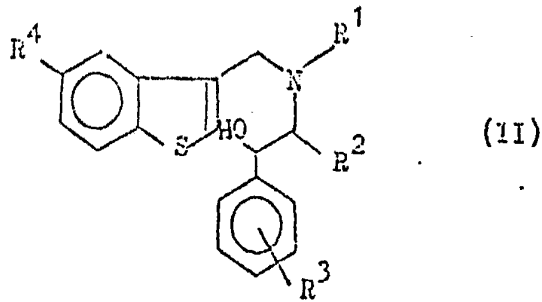
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzo- $\left[\overline{b} \right]$ -tienopiridinas de fórmula:



en la que: R^1 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; alcoholo eventualmente sustituido en el núcleo aromático por al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxi, carboxamido, alcóxicarbonilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; nicotinilo, isonicotinilo, picolilo, furfurilo; metil-5-furfurilo; tenil-2 o -3; metil-5-tenil-2 o -3 o cloro-5-tenil-2; R^2 representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior, R^3 y R^4 representan cada uno hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior, y sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos, caracterizado porque se ciclizan compuestos de fór-

1 mula (II)

5



10

en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido antes, por calentamiento en ácido polifosfórico a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la ciclización se efectúa en presencia de un gas inerte.

3ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de benzo- $\left[\begin{array}{c} \text{b} \\ \text{b} \end{array} \right]$ -tienopiridinas.

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

20

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

Madrid, 22.FEB.1979

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder

25

30

19029

VAL