

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(11) ES (21) <b>474218</b> (22)	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	
14.10.78	

20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

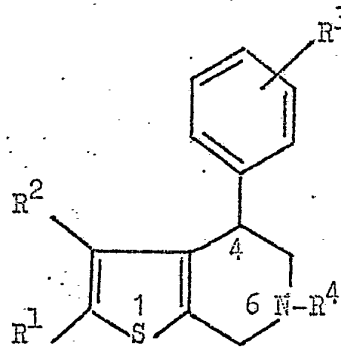
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 46 443.3	15.10.77	Rep. Fed. Al.
P 28 33 378.0	29.7.78	"
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AG1K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 4-FENIL-TIENO- [2,3-c7]-PIPERIDINAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
C.H. BOEHRINGER SOHN		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Claus Schneider, Dr. Karl-Heinz Weber, Dr. Adolf Langbein, Dr. Wolf Dietrich Bechtel y Dr. Karin Böke		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 70.024)

Case 1/590,625  
- We/mw

1

La invención se refiere a nuevas 4-fenil-tieno-  
-[2,3-c]-piperidinas de la fórmula general

5



(I)

10

en donde  $R_1$  significa un átomo de cloro o de bromo o un  
grupo alcohilo con 1 - 3 átomos de carbono,

$R_2$  significa hidrógeno o, en el caso de que  $R^1$  signifique  
un grupo alcohilo con 1-3 átomos de carbono, un átomo de  
cloro o de bromo o

15

$R^1$  y  $R^2$  significan juntamente una cadena de alcoholeno de  
tres o de cuatro miembros,

$R^3$  significa hidrógeno, un átomo de flúor, de cloro o de  
bromo, un grupo alcohilo con 1 - 2 átomos de carbono o el  
grupo hidroxilo o trifluorometilo y

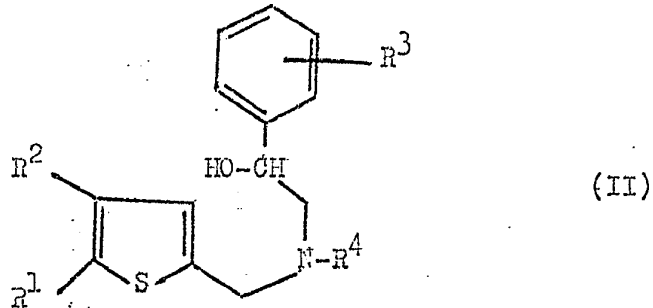
20

$R^4$  significa un radical alcohilo de cadena recta o ramifi-  
cado con 1 - 4 átomos de carbono o un radical fenilalcohi-  
lo, sus sales por adición de ácidos, a un procedimiento pa-  
ra su preparación y a su empleo como sustancias activas en  
medicamentos.

25

021078

1 Los nuevos compuestos pueden ser obtenidos median  
te ciclización de las sustancias de partida de anillo abier  
to de la fórmula general



10 en la que los radicales  $R^1$  hasta  $R^4$  tienen los significados  
indicados anteriormente.

15 La ciclización puede efectuarse directamente por  
medio de agentes de ciclización ácidos, tales como ácido  
fosfórico o polifosfórico, ácido sulfúrico concentrado o  
ácido trifluoroacético sin disolvente o con adición de uno  
o de varios disolventes inertes adecuados, tales como clo-  
ruro de metileno, cloroformo, dioxano, dicloruro de etile-  
no, benceno, tolueno, xileno o bencenos clorados a tempera-  
20 turas comprendidas entre la temperatura ambiente y la tem-  
peratura de reflujo del disolvente o de la mezcla de disol-  
ventes empleada en cada caso.

25 Sin embargo, se puede tratar también un compues-  
to de la fórmula general II primeramente con un agente de

1 cloración o de esterificación adecuado y a continuación ci-  
clizar con adecuados agentes de cierre de anillo, tales co-  
mo pentóxido de fósforo o ácido polifosfórico o también con  
5 catalizadores de Friedel-Crafts, tales como cloruro de alu-  
minio o cloruro de estaño.

Como agentes de cloración o de esterificación en-  
tran en consideración para ello preferentemente tricloruro  
de fósforo, cloruro de tionilo o sulfocloruro de para-to-  
lueno.

10 Aquellos productos finales de la fórmula general  
I, en los que  $R^1$  significa cloro o bromo, pueden obtenerse  
mediante cloración o bromación usual de tieno- $\overline{[2,3-c]}$ -pipe-  
ridinas no sustituidas en posición 2. Para este fin se mez-  
cla en frío o a temperatura ambiente con bromo elemental  
15 un producto con  $R^1 =$  hidrógeno, preferentemente en forma de  
una sal por adición de ácido, en un ácido orgánico, por  
ejemplo ácido acético, o en un disolvente orgánico indife-  
rente, por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como tetra-  
cloruro de carbono, cloruro de metileno o cloroformo; la  
20 introducción de cloro se efectúa convenientemente por me-  
dio de cloruro de sulfurilo en el exceso con calentamien-  
to ligero.

Pueden ser clorados o bromados igualmente de la  
manera descrita precedentemente aquellos productos finales  
25 de la fórmula general I, en los que  $R^2$  significa hidrógeno

1 y R<sup>1</sup> representa un radical alcohilo con 1 - 3 átomos de carbono; compuestos con R<sup>4</sup> = hidrógeno pueden ser alcoholados de manera conocida, por ejemplo mediante reacción con un sulfato de dialcohilo o con un halogenuro de alcohilo.

5 Según el procedimiento descrito anteriormente pueden obtenerse, por ejemplo, los siguientes productos finales, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos:

2-cloro-4-fenil-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
10 2-cloro-4-(para-bromofenil)-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-cloro-4-(para-metilfenil)-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-cloro-4-(para-clorofenil)-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-bromo-4-(para-metilfenil)-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-bromo-4-fenil-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
15 2-bromo-4-(para-bromofenil)-6-etil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2,6-dimetil-4-fenil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2,6-dimetil-4-(para-bromofenil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-bromo-4-(para-bromofenil)-6-metil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-cloro-4-(para-bromofenil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
20 2-cloro-4-(meta-hidroxifenil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2,6-dimetil-4-(para-clorofenil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
2-metil-4-(para-clorofenil)-6-iso-propil- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-pi-  
peridina,  
2,6-dietil-4-(para-tolil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,  
25 2-metil-4-(para-bromofenil)- $\int$ 2,3-c $\int$ -tieno-piperidina,

021078

1 2-metil-4-(para-bromofenil)-6-bencil- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

2-metil-4-(para-bromofenil)-6-feniletíl- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

5 2-propil-4-(para-fluorofenil)-6-metil- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

2,6-dimetil-4-(meta-trifluorometilfenil)- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

10 2,6-dimetil-3-cloro-4-(para-bromofenil)- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

2,6-dimetil-3-bromo-4-(para-bromofenil)- $\overline{2,3-c}$ -tieno-piperidina,

4-(para-bromofenil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piperidina,

15 4-(para-bromofenil)-6-n-propil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piperidina.

Las sustancias de partida de la fórmula general II pueden obtenerse conforme al siguiente esquema de reacción, o bien a través de la base de Schiff formada con una 2-fenil-2-hidroxietilamina o bien a través de la 2-tienilmetilamina, que se hace reaccionar o bien con una bromoacetofenona o con un óxido de estireno para formar el compuesto de partida II:



1           Es posible, pero no indispensablemente necesario,  
aislar las sustancias de partida de la fórmula general II  
preparadas de esta manera; éstas pueden utilizarse también  
5           directamente para la ciclización para formar los productos  
finales deseados.

          Si se desea, los productos finales de la fórmula  
general I pueden ser transformados según métodos usuales  
en sus sales por adición de ácidos fisiológicamente ino-  
cuas.

10           Como ácidos son adecuados para ello tanto ácidos  
inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, ácido sulfú-  
rico, ácido fosfórico y ácido aminosulfónico, como también  
ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético,  
ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glu-  
15           cónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico,  
ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido ascór-  
bico, ácido para-toluenosulfónico o ácido oxietanosulfónico.

          Las nuevas sustancias de la fórmula general I y  
sus sales por adición de ácidos constituyen valiosos produc-  
20           tos farmacéuticos con propiedades antidepressivas, que ejer-  
cen especialmente un efecto timoléptico y excitador del sis-  
tema central.

          Es sabido que en el caso de diferentes formas de  
depresión en determinadas áreas del cerebro se llega a un  
25           empobrecimiento en cuanto a aminas biógenas, sobre todo en

1 cuanto a noradrenalina y serotonina; las aminas biógenas  
pueden ser reproducidas impidiendo la captación o fijación  
en las neuronas. Una adecuada disposición de ensayo muestra  
5 que los nuevos compuestos inhiben sobre todo la resorción  
de serotonina, y también la de noradrenalina, en las neu-  
ronas. Por ello son claramente superiores a conocidos pro-  
ductos comerciales, por ejemplo al Nomifensin, que inhibe  
sólo la captación o fijación de noradrenalina.

10 El ensayo se realiza en el cerebro de ratas ais-  
lado y homogeneizado.

Una suspensión de sinaptosomas obtenida de esta  
manera se incuba durante 10 minutos a 37° con adrenalina o  
serotonina deuterizada y con diferentes concentraciones de  
una solución de la sustancia de ensayo en agua.

15 Después de la terminación de la incubación el me-  
dio es separado mediante filtración y se mide la radioac-  
tividad de la suspensión de sinaptosomas.

Se realiza conjuntamente un ensayo testigo sin  
sustancia de ensayo para determinar la cantidad de absor-  
ción de las aminas radioactivas.

20 Como CI 50 se designa la cantidad en moles de  
sustancia de ensayo que basta para impedir 50 % de la ab-  
sorción (captación o fijación).

Otro ensayo para la determinación del efecto an-  
tidepressivo es el antagonismo de reserpina, la supresión del

1 efecto hipotérmico causado por reserpina. El experimento se  
realiza en ratones; por cada dosis se emplean 5 animales.  
17 horas después de una administración por vía intraperi-  
toneal de 2 mg/kg de reserpina se mide periféricamente la  
5 temperatura del cuerpo a una temperatura ambiente de 19°C.  
Luego se administra por vía oral la sustancia de ensayo y  
se mide la temperatura del cuerpo después de transcurrir 1,  
3, 5 y 7 horas. Para cada uno de los momentos de la medición  
se determina una dosis activa media ( $DE_{50}$ ). Esta es la do-  
10 sis, con la que la temperatura del cuerpo de los animales  
tratados con reserpina se aproxima en 50 % a la temperatu-  
ra normal de los animales testigo no tratados.

La siguiente tabla muestra los resultados:

15

20

25

021078

25

021078

20

15

10

5

1

Compuesto	Antagonismo de reserpina después de				Inhibición de serotonina CI 50 (moles)	Inhibición de noradrenalina CI 50 (moles)
	1	3	5	7 h (mg/kg)		
Clorhidrato de 2-cloro-4-fenil-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	13	30	90	90	$10^{-5}$	$1,4 \cdot 10^{-6}$
Clorhidrato de 2-cloro-4-(para-bromofenil)-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	50	3	4,2	38	$3,5 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-6}$
Clorhidrato de 2-bromo-4-(para-tolil)-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	48	80	80	80	$9 \cdot 10^{-6}$	$0,64 \cdot 10^{-6}$
Clorhidrato de 2-cloro-4-(para-tolil)-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	44	12,5	18	20	$10^{-5}$	$0,9 \cdot 10^{-6}$
Clorhidrato de 2-cloro-4-(para-clorofenil)-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	16	8,5	9,5	10	$5,4 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$

(continúa)

25  
021078

20

15

10

5

1

(continuación)

Compuesto	Antagonismo de reserpina después de				Inhibición de serotonina CI 50 (moles)	Inhibición de noradrenalina CI 50 (moles)
	1	3	5	7 h (mg/kg)		
Clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(para-bromofenil)-2,3-c/-tieno-piperidina,	1,7	2,7	4,6	80	$0,54 \cdot 10^{-6}$	$0,28 \cdot 10^{-6}$
2-bromo-4-(para-bromofenil)-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	55	7,5	32	100	$4,1 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$
Clorhidrato de 2,6-dimetil-4-fenil-2,3-c/-tieno-piperidina,	19	25	80	80	$8 \cdot 10^{-5}$	$0,56 \cdot 10^{-6}$
2-bromo-4-fenil-6-metil-2,3-c/-tieno-piperidina,	-	-	-	-	$5,4 \cdot 10^{-5}$	$2,3 \cdot 10^{-6}$

1 Ejemplo 12,6-dimetil-4-(para-bromofenil)-2,3,7-tieno-piperidina

5 Se agita durante dos horas a temperatura ambiente una solución de 50 g (0,355 moles) de 2-metil-5-(metilamino-metil)-tiofeno y 98,7 g de para-bromo-*W*-bromoacetofenona en 500 ml de etanol con una cantidad equivalente de carbonato de potasio. A la solución enfriada a 5°C se añaden en porciones 16,9 g de borohidruro de sodio y se agita durante 3 horas. Para la eliminación del borohidruro de sodio en exceso la mezcla se vierte sobre hielo, se extrae con cloruro de metileno y se concentra. El residuo se cromatografía sobre cloruro de metileno y gel de sílice y proporciona 96 g = 79,4 % de la teoría de N-metil-N-(2-metil-tienil-(5)-metil)-2-(para-bromofenil)-2-hidroxi-etilamina

10

15 de punto de fusión 145 - 147°C.

30 g (0,088 moles) de esta etilamina son agitados durante 10 minutos a 30°C con 450 g de ácido polifósforico, son calentados brevemente a 90°C y enfriados lentamente. A continuación la mezcla es descompuesta con agua, alcalinizada con amoníaco y extraída con éster etílico de ácido acético. Esta solución es suspendida con carbón activo y filtrada a través de tierra de infusorios. Después de la concentración, el residuo es disuelto en 800 ml de isopropanol; el clorhidrato del compuesto del título precipita con ácido clorhídrico etéreo.

20

25

021078

1 Se obtienen 20,5 = 65 % de la teoría de punto de fusión 258 - 260°C (en isopropanol).

Ejemplo 2

2,6-dimetil-4-(para-bromofenil)-2,3-c7-tieno-piperidina

5 Se mezclan 3,45 g = 0,01 moles de clorhidrato de 2-metil-4-(para-bromofenil)-2,3-c7-tieno-piperidina de punto de fusión 282 - 283°C, 50 ml de éter, 2,8 g = 0,02 moles de carbonato de potasio y 1,5 g = 0,01 moles de yoduro de metilo y se calientan durante 2 horas sobre un baño de agua. Se filtran con succión las sales inorgánicas, se  
10 evapora el disolvente y precipita el clorhidrato a partir del residuo con ácido clorhídrico etéreo. Este es recristalizado en isopropanol. Se obtienen 3,25 g = 91 % de la teoría del clorhidrato del compuesto del título. de punto de fusión 258 - 260°C.  
15

Ejemplo 3

2-cloro-4-(meta-hidroxifenil)-2,3-c7-tieno-piperidina

20 Se calientan a ebullición durante 4 horas en el separador de agua 14,6 g (0,1 moles) de 2-cloro-5-tiofenoal dehído, 18,9 g (0,1 moles) de clorhidrato de 1-(meta-hidroxifenil)-2-aminoetanol y 14 kg de carbonato de potasio en 200 ml de benceno con 0,2 ml de ácido trifluoroacético.

A la mezcla de reacción enfriada a 5° se añaden lentamente 4,2 g de borohidruro de sodio disueltos en 100 ml de metanol. Se agita posteriormente todavía durante 30  
25

1 minutos a 5°C. El disolvente es eliminado ampliamente en  
vacío y el residuo es acidificado con ácido clorhídrico  
para la descomposición del borohidruro de sodio en exce-  
so. A continuación es neutralizado con amoníaco, extraído  
5 con cloruro de metileno y concentrado. Como residuo quedan  
29,6 g de un aceite que es disuelto en 150 ml de cloruro  
de metileno. A ello se añaden gota a gota a 0°C 120 ml de  
ácido sulfúrico concentrado. La mezcla es agitada durante  
30 minutos a 0°C, a continuación es vertida sobre hielo,  
10 neutralizada con amoníaco y extraída con acetato de etilo.  
Después de eliminar el disolvente, se obtienen 8,4 g = 32 %  
de la teoría del compuesto del título de punto de fusión  
188 - 189°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 4

15 2,6-dimetil-3-bromo-4-(para-bromofenil)-[3,4-c]-tieno-pi-  
peridina

Se disuelven en 100 ml de ácido acético glacial  
3 g (0,008 moles) de clorhidrato de 2,6-dimetil-4-(para-  
-bromofenil)-[2,3-c]-tieno-piperidina y 8 g de bromuro de  
20 aluminio. A la solución enfriada a 15°C se añaden gota a  
gota lentamente 1,4 g de bromo y se agita a temperatura am-  
biente durante varias horas hasta la reacción completa. A  
continuación se descompone la mezcla con hielo/agua, se al-  
caliniza con amoníaco, se extrae con acetato de etilo y se  
25 concentra. El residuo es cromatografiado sobre gel de sí-

021078

1 lice con una mezcla a base de cloruro de metileno/metanol  
(95 : 5). Mediante adición de ácido clorhídrico etéreo se  
obtienen 2,25 g = 61 % de la teoría del clorhidrato del com-  
puesto del título de punto de fusión 261 - 262°C.

5 Ejemplo 5

2-cloro-4-fenil-6-metil-2,3-c7-tieno-piperidina

Se calientan a ebullición a reflujo durante 2 ho-  
ras 11 g (0,068 moles) de 2-cloro-5-(metilaminometil)-tio-  
feno en 50 ml de metanol con 8,2 g (0,068 moles) de óxido  
10 de estireno. El disolvente es eliminado en vacío y el re-  
siduo es purificado con gel de sílice-cloruro de metileno.  
Se obtienen 12,1 g de un aceite, que es calentado en 100 ml  
de dioxano con 6,5 g de oxiclорuro de fósforo y a continua-  
ción con 5,9 g de pentóxido de fósforo.

15 Se eliminaron en vacío oxiclорuro de fósforo en  
exceso y el disolvente, el residuo se descompone con agua,  
se alcaliniza, se extrae con cloruro de metileno y se puri-  
fica con gel de sílice-cloruro de metileno. Mediante trata-  
miento con ácido clorhídrico etéreo se obtienen 17,9 g = 83  
20 % de la teoría de clorhidrato del compuesto del título de  
punto de fusión 223 - 225°C (en etanol).

Se obtienen los siguientes compuestos de la fórmu-  
la general I según el método descrito precedentemente:

1

Ejemplo Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Punto de fusión °C Sal de HCl
6	Cl	H	p-Br	CH <sub>3</sub>	257 - 259
7	Br	H	p-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	263 - 265
8	Cl	H	p-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	259 - 261
9	Br	H	H	CH <sub>3</sub>	210 - 212 (Base)
10	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	226 - 228
11	Cl	H	p-Cl	CH <sub>3</sub>	226 - 228
12	Br	H	p-Br	CH <sub>3</sub>	122 - 123 (Base)
13	Br	H	p-Br	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	258 - 259
14	Cl	H	p-Br	H	283 - 286
15	CH <sub>3</sub>	H	p-Cl	CH <sub>3</sub>	254 - 255
16	CH <sub>3</sub>	H	p-Cl	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	165 - 166
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	231 - 232
18	CH <sub>3</sub>	H	p-Br	H	282 - 283
19	CH <sub>3</sub>	H	p-Br	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	246 - 247
20	CH <sub>3</sub>	H	p-Br	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	144-146
21	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	p-F	CH <sub>3</sub>	228 - 230
22	CH <sub>3</sub>	H	m-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	246 - 248
23	CH <sub>3</sub>	Cl	p-Br	CH <sub>3</sub>	254 - 255
24	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-Br		CH <sub>3</sub>	270 - 272
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	p-Br		n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	249 - 250

25

021078

1 Ejemplos de formulacióna) grageas

1 núcleo de gragea contiene:

Sustancia activa conforme a la invención 25,0 mg

5 Lactosa 50,0 mg

Fécula de maíz 22,0 mg

Gelatina 2,0 mg

Estearato de magnesio 1,0 mg

100,0 mg

10 Preparación:

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fé-  
cula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10 % de  
gelatina a través de un tamiz de 1 mm de anchura de mallas,  
es secada a 40°C e impulsada nuevamente a través de un ta-  
15 miz. El granulado obtenido de esta manera es mezclado con  
estearato de magnesio y prensado. Los núcleos obtenidos de  
esta manera son recubiertos de manera usual con una envol-  
tura, que se aplica con ayuda de una suspensión acuosa de  
azúcar, dióxido de titanio talco y goma arábiga. Las grageas  
20 terminadas son pulidas con cera de abejas.

Peso final por gragea: 200 mg

b) Tabletas

Sustancia activa conforme a la invención 10,0 mg

Lactosa 40,0 mg

25 Fécula de maíz 44,0 mg

1	Almidón soluble	5,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		100,0 mg

Preparación:

5 La sustancia activa y el estearato de magnesio son granulados con una solución acuosa del almidón soluble, el granulado es secado y mezclado íntimamente con lactosa y fécula de maíz. A continuación la mezcla es prensada para formar tabletas de 100 mg de peso, que contienen en cada caso 10 mg de sustancia activa.

c) Supositorios

1 supositorio contiene:

Sustancia activa conforme a la invención	10,0 mg
Masa para supositorios	1.690,0 mg

15 Preparación:

La sustancia finemente pulverizada es mezclada agitando en la masa para supositorios, fundida y enfriada a 40°C, con ayuda de un homogeneizador por inmersión. La masa se cuele a 35°C en moldes ligeramente enfriados previamente.

d) Ampollas (soluciones para inyección)

Composición:

Sustancia activa conforme a la invención	5,0 partes en peso
Pirosulfito de sodio	1,0 partes en peso

1	Sal disódica de ácido etilendiamino- tetraacético	0,5 partes en peso
5	Cloruro de sodio	8,5 partes en peso
	Agua doblemente destilada	hasta 1.000,0 partes en peso

Preparación:

10 La sustancia activa y las sustancias auxiliares son disueltas en una cantidad suficiente de agua y llevadas a la concentración deseada con la necesaria cantidad de agua. La solución es filtrada y envasada en condiciones asépticas en ampollas de 1 ml. Finalmente las ampollas son esterilizadas y cerradas. Cada una de las ampollas contiene 0,5 mg de  
15 sustancia activa.

20

25

021078

1

REIVINDICACIONES

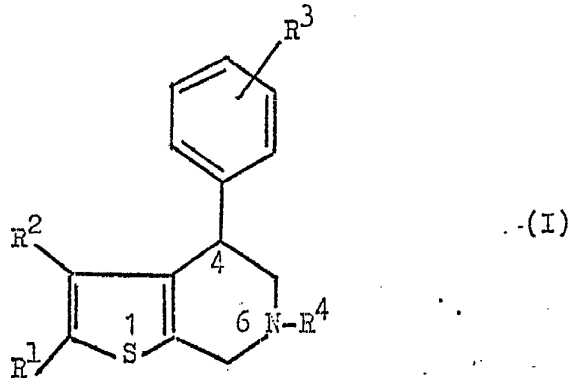
5

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.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-fenil-tieno-[2,3-c]-piperidinas de la fórmula general

15



20

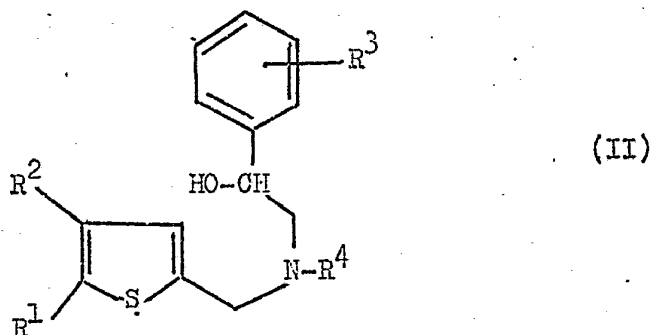
en donde  $R^1$  significa un átomo de cloro o de bromo o un grupo alcoholilo con 1 - 3 átomos de carbono,  $R^2$  significa hidrógeno o, en el caso de que  $R^1$  signifique un grupo alcoholilo con 1 - 3 átomos de carbono, un átomo de cloro o de bromo, o  $R^1$  y  $R^2$  significan juntamente una cadena de alcoholileno de tres o cuatro miembros,  $R^3$  significa hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alcoholilo

25

101078

1 con 1 - 2 átomos de carbono, el grupo hidroxilo o trifluoro-  
 metilo, y  $R^4$  significa hidrógeno, un radical alcoholo de  
 cadena recta o ramificado con 1 - 4 átomos de carbono o un  
 radical fenilalcoholo, así como sus sales por adición de  
 5 ácidos, fisiológicamente compatibles, caracterizado porque  
 se cicliza un compuesto de la fórmula general

10

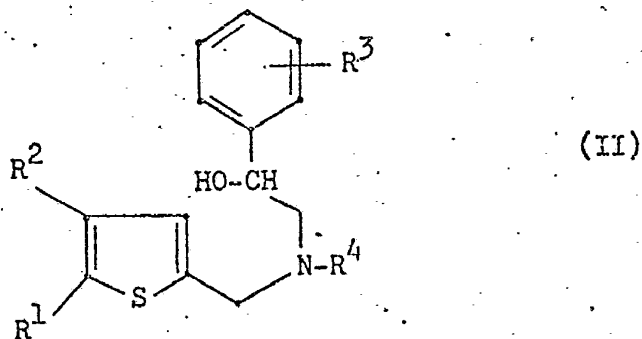


15

en donde los radicales  $R^1$  hasta  $R^4$  tienen los significados  
 indicados anteriormente, eventualmente después de un trata-  
 miento precedente con un adecuado agente de cloración o de  
 esterificación.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
 racterizado porque se cicliza un compuesto de la fórmula  
 general

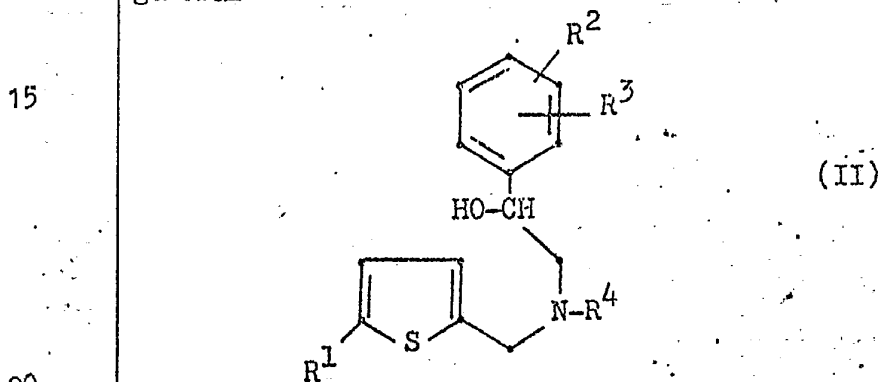


25

101078

1 en donde  $R^1$  significa hidrógeno, un átomo de cloro o de  
 bromo o un grupo alcoholo de cadena recta o ramificado, con  
 2 1 - 3 átomos de carbono,  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o  
 diferentes, significan hidrógeno, un átomo de flúor, cloro  
 5 o bromo, un grupo alcoholo con 1 - 2 átomos de carbono o  
 un grupo metoxi, nitro, amino o trifluorometilo, y  $R^4$  sig-  
 nifica un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con  
 1 - 4 átomos de carbono o significa benceno, eventualmente  
 después de un tratamiento precedente con un adecuado agente  
 10 de cloración o de esterificación.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 caracterizado porque se cicliza un compuesto de la fórmula  
 general



20

en donde los radicales  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R_1$  y  $R_2$  juntamente tie-  
 nen los significados indicados en la reivindicación 1ª, y  
 $R^2$ , en el caso de que  $R^1$  signifique un grupo alcoholo con  
 25 1 - 3 átomos de carbono, significa un átomo de cloro o de  
 bromo, o en el caso de que  $R^3$  represente el radical hidro-

25

101078

1 xi y/o  $R^4$  represente hidrógeno o el radical feniletilo, significa un átomo de hidrógeno, eventualmente después de un tratamiento precedente con un adecuado agente de cloración o de esterificación.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque es alcoholado de manera en sí conocida un compuesto de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1ª, en donde  $R^4$  representa hidrógeno.

10 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque es clorado o bromado de manera en sí conocida un compuesto de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1ª, en donde  $R^1$  representa hidrógeno.

15 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque es clorado o bromado de manera en sí conocida un compuesto de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1ª, en donde  $R^2$  representa hidrógeno y  $R^1$  significa un radical alcoholado con 1 - 3 átomos de carbono.

20 7ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas 4-fenil-tieno- $\overline{[2,3-c]}$ -piperidinas.

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

Esta Memoria consta de VEINTICUATRO hojas escri-

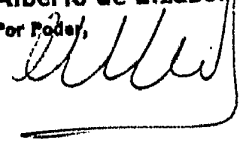
1 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14.OCT.1978

P.A.

5

**Alberto de Elzaburu**  
**Por Poder,**



10

15

20

25

101078

VAL