

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.

ES

(11) NUMERO
477401
(22) FECHA DE PRESENTACION
2-Febrero-1.979

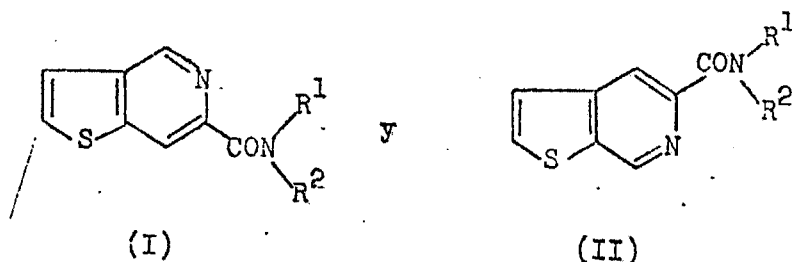
A1

PATENTE DE INVENCION

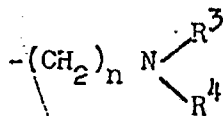
(50) PRIORIDADES:		
(51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
78/04561	17-2-78	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIENOPIRIDINAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
PARCOR		(Dossier No. 1034/78)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
40 Avenue George V, 75008 París, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Daniel Frehel y Jean-Pierre Maffrand		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-70.904)

MCS/.

1 La presente invención se refiere a un procedimiento
para preparar nuevas tiero[3,2-c] y [2,3-c] piridinas, uti-
lizables en terapéutica. Los nuevos derivados preparados
según la invención responden a una u otras de las fórmu-
5 las siguientes:



15 donde R¹ y R² son cada uno, independientemente uno de --
otro, hidrógeno; un grupo alcoholo; un grupo cicloalcoholo;
un grupo alqueniolo; un grupo alquinilo; un grupo arilo
o aralcoholo, eventualmente sustituido en el núcleo -
fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos alcoholo
inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o trifluorometilo;
20 un grupo heteroarilo o heteroalcoholo; o un grupo de
fórmula:



1 - donde n es 2 ó 3, y R^3 y R^4 son, independientemente uno
de otro, un radical alcohilo C_1-C_4 , o bien forman juntos
y con el átomo de nitrógeno al que están unidos un hete-
rociclo que puede comprender, como segundo heteroátomo,
5 oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo llevar este último
un radical alcohilo C_1-C_4 ; o bien R^1 y R^2 forman juntos
y con el átomo de nitrógeno al que están unidos un hete-
rociclo que puede comprender, como segundo heteroátomo,
oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo llevar este último
10 un grupo alcohilo inferior o un radical fenilo, a su vez
eventualmente sustituido con uno o varios átomos de haló-
geno o grupos alcohilo inferior, alcoxi inferior o tri-
fluorometilo.

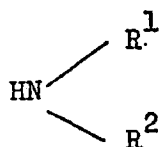
15 La invención comprende también la preparación de las
sales de adición de ácidos minerales u orgánicos, acepta-
bles en farmacia, de estos derivados.

20 Cuando R^1 y/o R^2 representan un grupo aralcohilo, -
éste es principalmente un grupo bencilo o fenetilo; cuan-
do representan un grupo heteroalcohilo, éste es princi-
palmente un grupo (piridil-3)-metilo o un grupo (piridil-
-4)-metilo.

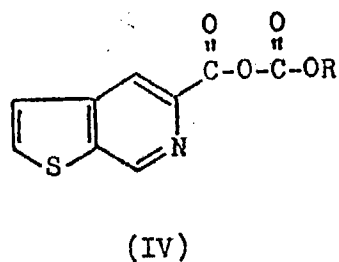
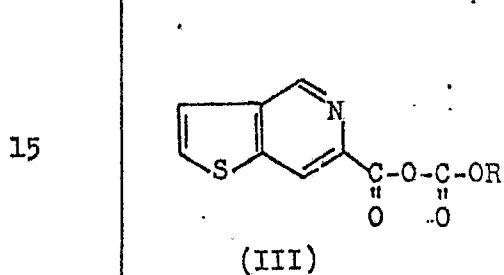
25 Por grupo alcohilo o alcoxi inferiores se entienden
los grupos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y prin-
cipalmente de 1 a 4 átomos de carbono.

El procedimiento para preparar según la invención -

1 los compuestos de las anteriores fórmulas (I) o (II) está
 5 caracterizado porque se hace reaccionar una amina de fór-
 mula:



10 donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes, -
 con un anhídrido mixto de fórmula (III) o (IV), donde R -
 es un grupo alcoholo $\text{C}_1\text{-C}_3$



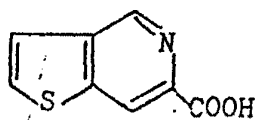
20 obteniendo así, respectivamente, los derivados de fórmula
 (I) o (II).

Los compuestos de partida (III) y (IV) se preparan -
 a su vez por condensación, en presencia de trietilamina,
 de tienopiridinas de fórmula (V) o (VI)

25

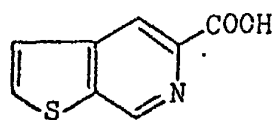
1

5



(V)

o



(VI)

10

con un cloroformiato de alcoholo de fórmula ClCOOR , donde R tiene el significado dado antes.

15

Las dos reacciones se efectúan de preferencia sucesivamente en el mismo recipiente: se preparan primero los anhídridos mixtos (III) y (IV), a temperaturas comprendidas entre -5 y $+15^\circ\text{C}$, en el seno de un disolvente inerte tal como cloroformo o cloruro de metileno; luego se añade

a la misma temperatura la amina $\text{HN} \begin{matrix} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{R}^2 \end{matrix}$, pura o disuel-

20

ta en un disolvente tal como benceno, tolueno, cloroformo o cloruro de metileno, y se abandona la mezcla a temperatura ambiente.

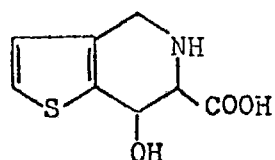
25

Las tienopiridinas (V) y (VI) utilizadas como materias primas se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

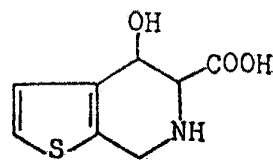
22019

1

5



(VII)

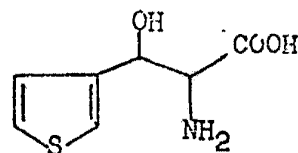
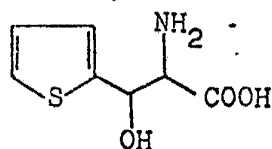


(VIII)

10 con ácido nitroso, y luego se deshidrata y elimina el grupo nitroso de los compuestos obtenidos, por reacción con un hidróxido de metal alcalino y subsiguiente neutralización.

15 Los compuestos de partida de fórmula (VII) u (VIII) se pueden preparar, a su vez, por reacción de un compuesto de fórmula :

20



25 con formaldehído en solución acuosa, en presencia de un ácido fuerte.

25

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a título

1 lo de ilustración de la invención.

Ejemplo 1 - Metilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHCH_3$ - derivado nº 1

5 A una solución, mantenida a 10°C, de 10 g (0,050 moles) de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y 5,6 g (0,057 moles) de trietilamina, en 500 cm³ de cloroformo seco, se añaden lentamente, con agitación enérgica, 6,2 g (0,057 moles) de cloroformiato de etilo. Terminada la introducción, se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, y luego se añade gota a gota una solución de 2 g (0,064 moles) de metilamina en 50 cm³ de benceno. Se abandona a temperatura ambiente durante 4 horas, se evapora a sequedad y se recoge el residuo con éter. La fase etérea se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad.

15 El residuo sólido se recristaliza con una mezcla de benceno-éter diisopropílico.

Cristales rosáceos, p.f. = 99°C, rendimiento: 79%.

20 Ejemplo 2 - β -dimetilaminoetilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

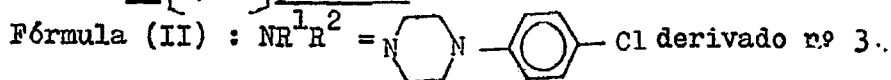
Fórmula (I): $NR^1R^2 = NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ - derivado nº 2

25 A una solución, mantenida a 10°C, de 10 g (0,056 moles) de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y 5,6 g (0,057 moles) de trietilamina en 300 cm³ de cloroformo seco, se --

1 añaden lentamente, con agitación enérgica, 6,2 g (0,057 -
 moles) de cloroformiato de etilo. Terminada la introduc-
 ción, se continúa la agitación a temperatura ambiente du-
 rante 40 minutos, y luego se añaden gota a gota 5,4 g --
 5 (0,061 moles) de β -dimetilaminoetilamina. Se abandona a
 temperatura ambiente durante 3 horas 30 minutos, se evapo-
 ra a sequedad y se recoge el residuo con ácido clorhídri-
 co N. La fase acuosa ácida se lava con éter y luego se -
 alcaliniza con sosa 6N, y se somete a extracción con clo-
 10 ruro de metileno. Los extractos clorometilénicos se secan
 sobre sulfato sódico seco, y se evaporan a sequedad. El
 residuo aceitoso se purifica por medio de su diclorhidra-
 to.

15 Cristales color beige, p.f. = 170°C (isopropanol-metanol),
 rendimiento: 75%.

Ejemplo 3 - (p-clorofenil-4-piperazinil-1)-carbonil-5-tie-
no [2,3-c] piridina



20 A una solución, mantenida a 10°C, de 12 g (0,067 mo-
 les) de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina y 6,9 g (0,068 mo-
 les) de trietilamina en 250 cm³ de cloroformo seco, se --
 añaden lentamente, bajo agitación enérgica, 7,3 g (0,068
 moles) de cloroformiato de etilo. Se continúa la agita-
 25 ción a temperatura ambiente durante 50 minutos, y se aña-

1 den gota a gota 13,2 g (0,067 moles) de p-clorofenilpipe-
razina disueltos en 50 cm³ de cloroformo. Se abandona a
temperatura ambiente durante 5 horas, se evapora a seque-
dad y se recoge el residuo con cloruro de metileno. La
5 fase clorometilénica se lava con una solución acuosa de -
bicarbonato sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico
seco y se evapora a sequedad. Los cristales obtenidos se
purifican por cromatografía en columna de sílice (eluyen-
te: acetato de etilo).

10 Cristales blancos, p.f. = 170°C (isopropanol-éter diiso-
propílico), rendimiento: 41%.

Ejemplo 4 - Etilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHC_2H_5$ - derivado nº 4

15 Preparada según el modo de operación descrito en el
ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -
etilamina.

Cristales color beige, p.f. = 110°C (éter diisopropílico),
rendimiento: 87%.

Ejemplo 5 - Isopropilaminocarbonil-5-tieno [2,3-c] piridina

20 Fórmula (II) : $NR^1R^2 = NHC_3H_7$ - derivado nº 5

Preparada según el modo de operación descrito en el
ejemplo 1, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina e -
isopropilamina.

25 Cristales color marrón claro, p.f. = 102°C (éter diisopro-
pílico), rendimiento: 80%.

1 Ejemplo 6 - n-butilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

/ Fórmula (I) : $NR^1R^2 = NHC_4H_9$ - derivado nº 6

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 2, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y n-butilamina.

5 Clorhidrato, cristales color amarillo anaranjado, p.f. = 104°C (acetonitrilo), rendimiento: 55%.

Ejemplo 7 - Octilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I) : $NR^1R^2 = NHC_8H_{17}$ - derivado nº 7

10 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y octilamina.

Cristales blancos, p.f. = 63°C (éter diisopropílico), rendimiento: 54%.

15 Ejemplo 8 - Dimetilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I) : $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$ - derivado nº 8

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y dimetilamina.

20 Cristales blancos, p.f. = 93°C (éter diisopropílico), rendimiento: 55%.

Ejemplo 9 - Dietilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina


Fórmula (I) : $NR^1R^2 = N(C_2H_5)_2$ - derivado nº 9

25 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y

1 dietilamina.

Cristales color beige, p.f. = 119°C (éter diisopropílico),
rendimiento: 80%.


5 Ejemplo 10 - (pirrolidinil-1)-carbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 =$  - derivado nº 10

Preparada según el modo de operación descrito en el
ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -
pirrolidina.

10 Cristales blancuzcos, p.f. = 105°C (éter diisopropílico),
rendimiento: 52%.

Ejemplo 11 - Piperidinocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

15 Fórmula (I) : $NR^1R^2 =$  - derivado nº 11

Preparada según el modo de operación descrito en el
ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -
piperidina.

20 Polvo marrón claro, p.f. = 145°C (éter diisopropílico),
rendimiento: 96%.

Ejemplo 12 - Morfolinocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

25 Fórmula (I): $NR^1R^2 =$  - derivado nº 12

Preparada según el modo de operación descrito en el

1 ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y morfolina.

Cristales blancos, p.f. = 136°C (benceno-éter diisopropílico), rendimiento: 79%.


5 Ejemplo 13 - Bencilaminocarbonil-5-tieno [2,3-c] piridina

Fórmula (II): $NR^1R^2 = NHCH_2C_6H_5$ - derivado n.º 13

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina y bencilamina.

10 Cristales color beige, p.f. = 113°C (isopropanol), rendimiento: 75%.

Ejemplo 14 - o-clorobencilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

15 Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHCH_2$  - derivado n.º 14

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y o-clorobencilamina.

Polvo beige, p.f. = 169°C (metanol), rendimiento: 58%.

20 Ejemplo 15 - Fenetilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHCH_2CH_2C_6H_5$ - derivado n.º 15

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y fenetilamina.

25 Cristales color beige, p.f. = 127°C (isopropanol-éter dii

1 -sopropílico), rendimiento: 56%.

Ejemplo 16 - Alilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHCH_2-CH = CH_2$ - derivado nº 16

5 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -alilamina. Oxalato, cristales blancos, p.f. 131°C (acetato de etilo), rendimiento: 54%.

Ejemplo 17 - Propargilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = NHCH_2C \equiv CH$ - derivado nº 17

10 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -propargilamina.

Cristales rosáceos, p.f. = 134°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 60%.

15 Ejemplo 18 - β -dietilaminoetilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c] piridina


Fórmula (I): $NR^1R^2 = NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ - derivado nº 18

20 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 2, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y - β -dietilaminoetilamina.

Diclorhidrato, cristales color beige, p.f. = 145°C (isopropanol-metanol), rendimiento: 81%.

25

1 Ejemplo 19 - β -morfolinoetilaminocarbonil-6-tieno [3,2-c]
piridina

5 Fórmula (I): $NR^1R^2 = NH(CH_2)_2N$  - derivado nº 19

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 2, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y N-(aminoetil-2)-morfolina.

10 Cristales blancos, p.f. = 104°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 71%.


Ejemplo 20 - χ -dimetilaminopropilaminocarbonil-6-tieno
[3,2-c] piridina

15 Fórmula (I): $NR^1R^2 = NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$ - derivado nº 20

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 2, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y χ -dimetilaminopropilamina.

Diclorhidrato, cristales color beige, p.f. = 146°C (etanol), rendimiento: 77%.

20 Ejemplo 21 - (Piridil-4-metil)-aminocarbonil-5-tieno [2,3-c]
piridina


Fórmula (II): $NR^1R^2 = NHCH_2$ -  - derivado nº 21

25 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina y

1 -aminometil-4-piridina.

Cristales marrón claro, p.f. = 167°C (isopropanol-éter -- diisopropílico), rendimiento: 78%.


5 Ejemplo 22 - (Piridil-4-metil)-aminocarbonil-6-tieno [3,2-c]
piridina

Fórmula (I): $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}_2$  - derivado nº 22

10 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y -aminometil-4-piridina.

Cristales anaranjados, p.f. = 146°C (acetato de etilo), rendimiento: 98%.

15 Ejemplo 23 - (Piridil-3-metil)-aminocarbonil-5-tieno [2,3-c]
piridina

Fórmula (II): $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}_2$  - derivado nº 23

20 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina y -aminometil-3-piridina.

Cristales color beige, p.f. = 143°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 73%.

25

22019

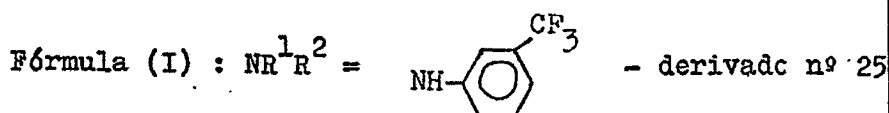
1 Ejemplo 24 - (Piridil-3-metil)-aminocarbonil-6-tieno [3,2-c]
piridina



Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y aminometil-3-piridina.

10 Cristales color beige, p.f. = 137°C (acetato de etilo), -
 rendimiento: 55%.

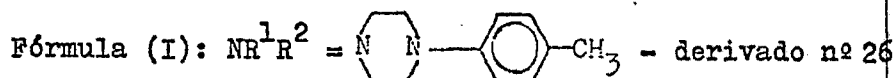
Ejemplo 25 - (Trifluorometil-3-fenil)-aminocarbonil-6-tieno [3,2-c]
piridina



Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y m-trifluorometilanilina.

20 Cristales blancos, p.f. = 151°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 62%.

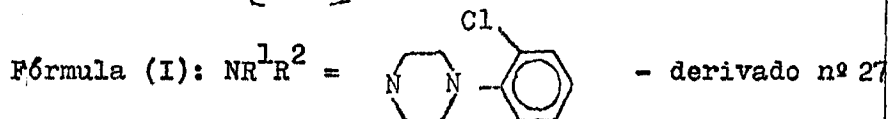
Ejemplo 26 - (p-tolil-4-piperazinil-1)-carboxil-6-tieno [3,2-c]
piridina



1 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y p-tolil-1-piperazina.

5 Cristales color beige, p.f. = 150°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 82%.

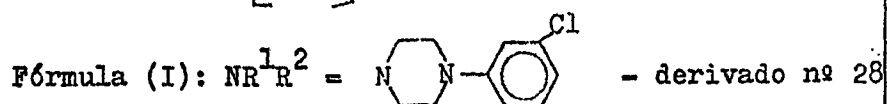
Ejemplo 27 - (o-clorofenil-4-piperazinil-1)-carbonil-6-tieno [3,2-c]piridina



Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y o-clorofenil-1-piperazina.

15 Cristales color beige, p.f. = 140°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 52%.

Ejemplo 28 - (m-clorofenil-4-piperazinil-1)-carbonil-6-tieno [3,2-c]piridina



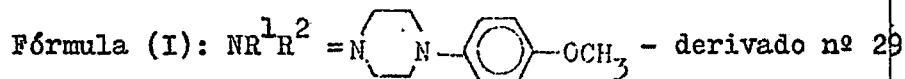
Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y m-clorofenil-1-piperazina.

25 Cristales blancos, p.f. = 157°C (acetato de etilo), rendimiento: 52%.

25

22019

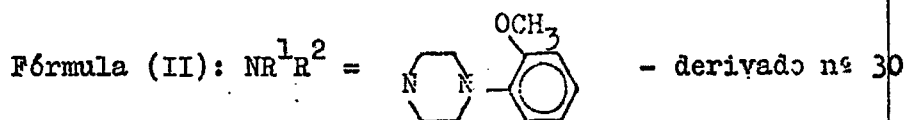
1 Ejemplo 29 - (p-metoxifenil-4-piperazinil-1)-carbonil-6-
-tieno [3,2-c] piridina



Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y p-metoxifenil-1-piperazina.

10 Cristales blancos, p.f. = 152°C (acetato de etilo-éter -- diisopropílico), rendimiento: 72%.

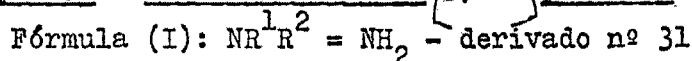
Ejemplo 30 - (o-metoxifenil-4-piperazinil-1)-carbonil-5-
-tieno [2,3-c] piridina



Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c] piridina y o-metoxifenil-1-piperazina.

20 Cristales color beige, p.f. = 171°C (isopropanol), rendimiento: 62%.

Ejemplo 31 - Carbamoil-6-tieno [3,2-c] piridina



25 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c] piridina y amoniaco.

1 - Cristales blancos, p.f. = 172°C (acetonitrilo), rendimiento: 68%.

Ejemplo 32 - Carbamoil-5-tieno [2,3-c]piridina

Fórmula (II): $NR^1R^2 = NH_2$ - derivado nº 32

5 Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c]piridina y amoniaco.

Cristales blancos, p.f. = 200°C (acetonitrilo), rendimiento: 76%.

10 Ejemplo 33 - Fenetilaminocarbonil-5-tieno [2,3-c]piridina

Fórmula (II): $NR^1R^2 = NHCH_2CH_2C_6H_5$ - derivado nº 33

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carbonil-5-tieno [2,3-c]piridina y fenetilamina.

15 Cristales color beige, p.f. = 130°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 79%.

Ejemplo 34 - (Bencil-4-piperazinil-1)-carbonil-6-tieno

[3,2-c]piridina

Fórmula (I): $NR^1R^2 = N \text{ (piperazina) } - CH_2C_6H_5$ - derivado nº 34

20

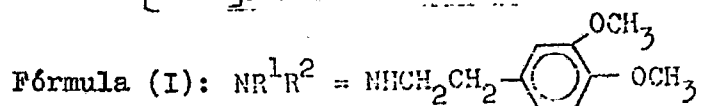
Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 3, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y bencil-1-piperazina.

25 Diclorhidrato, cristales blancos, p.f. = 187°C (isopropanol-etanol), rendimiento: 49%.

22019

30

1 Ejemplo 35 - (Dimetoxi-3,4-fenetil)-aminocarbonil-6-tieno
[3,2-c]piridina



5

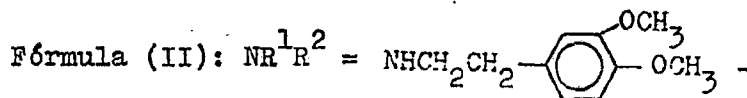
derivado nº 35

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y (dimetoxi-3,4-fenetil)-amina.

10

Cristales blancos, p.f. = 125°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 77%.

Ejemplo 36 - (Dimetoxi-3,4-fenetil)-aminocarbonil-5-tieno
[2,3-c]piridina



15

derivado nº 36

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-5-tieno [2,3-c]piridina y (dimetoxi-3,4-fenetil)-amina.

20

Cristales blancos, p.f. = 125°C (isopropanol-éter diisopropílico), rendimiento: 73%.

25

1 Ejemplo 37 - (Metil-4-piperazinil-1)-carbonil-6-tieno
[3,2-c]piridina

5 Fórmula (I): $NR^1R^2 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} - \text{CH}_3 - \text{derivado n}^\circ 37$

Preparada según el modo de operación descrito en el ejemplo 1, a partir de carboxi-6-tieno [3,2-c]piridina y metil-1-piperazina.

10 Maleato, polvo marrón, p.f. = 168°C (isopropanol), rendimiento: 83%.

Los resultados farmacológicos y toxicológicos que se presentan a continuación han puesto en evidencia las propiedades de los derivados de fórmulas (I) y (II), tanto respecto a la toxicidad y tolerancia como respecto a sus actividades, principalmente sedante, anticonvulsiva y antiinflamatoria.

15 I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) disfrutaron de una tolerancia excelente y débil toxicidad.

20 En lo que se refiere a la toxicidad aguda, la $DL_{50}/24 \text{ h/kg}$ de peso del cuerpo, determinada en ratones según el método de Miller y Tainter por vía oral, es superior a 400 mg para todos los derivados.

25 Según el mismo método, la $DL_{50}/24 \text{ h/kg}$ de peso del cuerpo, determinada por vía intravenosa, es, por ejemplo,

1 de 154 mg para el derivado nº 1, 89 mg para el derivado -
nº 2, 184 mg para el derivado nº 10, 130 mg para el deri-
vado nº 11, 350 mg para el derivado nº 12, 65 mg para el
5 el derivado nº 18, 90 mg para el derivado nº 22, 96 mg para
el derivado nº 24, y 105 mg para el derivado nº 31.

Además, los ensayos efectuados sobre la toxicidad --
aguda, crónica, subcrónica y retardada, en diferentes es-
pecies de animales, no han permitido poner en evidencia -
ninguna reacción local o general, perturbación o anomalía
10 en los exámenes bioquímicos, microscópicos o macroscópi-
cos efectuados durante esta experimentación.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO

1/ Acción sedante

A) Estudio de comportamiento

15 Este estudio se ha efectuado según el método de Sa-
muel IRWIN (Tesis doctoral: Animal and Clinical Pharmacc-
logy Technics in Drug Evaluation, Técnicas farmacológicas
animales y clínicas en evaluación de drogas). Los deriva-
dos de fórmula (I) y (II) se administran por vía oral a ra-
20 tones, en dosis de 100 mg/kg. Los animales tratados se -
observan durante las 4 horas que siguen a la administra-
ción del medicamento. Se estudia su comportamiento, y se
efectúan además medidas de los diferentes parámetros fisi-
ológicos (temperatura, velocidad cardíaca y respiratoria).
25 Se observa en los animales tratados una neta disminución
de la actividad motriz y del tono muscular, así como una

1 -baja del estado de alerta y de las reacciones al ruido y al ambiente.

B) Acción respecto a los hipnóticos

5 Los compuestos de fórmulas (I) y (II) potencian de manera muy neta la acción de los hipnóticos. En efecto, administrados a diferentes lotes de ratones por vía oral, en dosis de 100 mg/kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de una dosis infrahipnótica de pento
10 barbitál sódico, producen, en relación a los animales tes tigo no tratados, una neta potenciación de la acción del barbitúrico.

En efecto, el número de ratones dormidos, el tiempo medio para dormirse y la duración del sueño aumentan neta-
15 mente en los lotes tratados. Los resultados de los com- puestos más activos se reúnen en la siguiente: Tabla I.

20

25

22019

1

TABLA I

	Tratamiento	Tanto por ciento de animales dormidos	Tiempo medio para dormirse	Duración media del sueño
5	0 (lote testigo)	0	0	0
	Derivado 1	70	8 min 30 seg	1 h 30 min
	Derivado 5	80	9 min 15 seg	1 h 45 min
	Derivado 6	80	8 min 40 seg	1 h 48 min
	Derivado 10	90	8 min 25 seg	1 h 35 min
10	Derivado 15	90	8 min 10 seg	1 h 50 min
	Derivado 16	70	7 min 50 seg	1 h 42 min
	Derivado 18	80	9 min 45 seg	1 h 38 min
	Derivado 22	70	9 min 20 seg	1 h 45 min
	Derivado 23	80	7 min 55 seg	1 h 50 min
15	Derivado 25	90	8 min 10 seg	1 h 38 min
	Derivado 26	90	8 min 50 seg	1 h 35 min
	Derivado 28	80	7 min 45 seg	1 h 40 min
	Derivado 29	90	8 min 15 seg	1 h 47 min

2/ Acción anticonvulsiva

20

Esta acción se ha estudiado respecto a electrochoques. La aplicación a ratas de un estímulo eléctrico superior al umbral electroconvulsivo provoca convulsiones experimentales. Se comparan entonces, en los animales testigo y en los animales tratados, a la vez en presencia y la duración de cada una de las fases convulsivas, y la intensidad de --

25

1 la crisis en conjunto.

Se establecen series de 10 ratas por producto a ensayar, y se administran por vía oral a cada animal 100 mg/kg de ese producto.

5 Se sitúa a cada lado de la base de la cola de cada rata un electrodo, y 30 minutos tras el tratamiento el animal, situado en un recinto de vidrio, recibe durante 50 milisegundos una corriente sinusoidal de 50 periodos/segundo, de 120 voltios.

10 El paso de la corriente desencadena una crisis convulsiva, cada una de cuyas fases (tónica, clónica, relajación muscular) se cronometra. Luego se califica la intensidad de la crisis de 0 a 4, según la presencia de cada una de las fases y su duración. Los productos de la invención se ensayan en relación al fenobarbital, que posee marcada acción anticonvulsiva (intensidad de la crisis = 2), mientras que en los animales testigo no tratados lo que se obtiene es la intensidad máxima de 4.

15 Así se determina que todos los derivados de fórmulas (I) y (II) producen una protección importante respecto al electrochoque, ya que los valores medios de la intensidad de las crisis en el interior de cada lote son de 2,5 para el derivado nº 1, 3 para el derivado nº 4, 2,5 para el derivado nº 5, 2,5 para el derivado nº 9, 3 para el derivado nº 13, 2,5 para el derivado nº 19, 2,5 para el derivado nº 25, 2,5 para el derivado nº 30 y 2,5 para el deriva

1 do nº 31.

3/ Acción antiinflamatoria

a) Método del edema localizado provocado por carragenina

5 Se inyecta una solución de carragenina (0,1 ml) al 1% en los flexores metatarsianos de la pata posterior derecha de ratas, en el momento 0. Los animales del lote tratado reciben además, por vía oral, 100 mg por kg del derivado a ensayar, respectivamente 1 hora antes, a la vez que la inyección del agente flogógeno, y luego 1 hora y 2 horas y media después. Las medidas que se efectúan con micrómetro de ROCH en el tiempo 0, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 5 horas tras la administración de la carragenina, permiten determinar, en función del tiempo, el tanto por ciento de actividad antiinflamatoria, en comparación con el lote testigo.

15 Los resultados que se refieren a algunos de los derivados de fórmulas (I) o (II) se consignan en la siguiente Tabla II.

20

25

22019

TABLA II

Derivado nº	Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria			
	1ª hora	2ª hora	3ª hora	5ª hora
1	35	42	46	47
4	41	46	50	58
5	43	49	54	56
10	37	42	46	51
13	34	40	45	51
15	38	45	49	53
18	41	46	50	55
21	40	48	51	54
22	41	47	51	55
25	39	46	49	52
27	41	49	52	54
30	38	45	49	53
32	34	41	45	47

b) Método del edema generalizado con ovalbúmina

Se efectúa a la rata una inyección intraperitoneal - simultánea de 1 ml de ovalbúmina y 0,5 ml de una solución acuosa de azul Evans al 1%. Por otra parte se administra por vía oral, a los animales del lote tratado, 100 mg/kg del derivado a ensayar, una hora antes y a la vez que la ovalbúmina. La intensidad del fenómeno así provocado se indica por una cifra que va de 1 a 5, según la progresión del síndrome inflamatorio. Así se determina la media de la intensidad del edema, y el tanto por ciento de dismi--

1 nución de la reacción edematosa en relación al testigo, -
en función del tiempo.

5 Los tantos por ciento de actividad antiinflamatoria
obtenidos en la 2ª hora y 3ª hora tras la inyección de --
ovalbúmina se consignan en la siguiente Tabla III, para -
ciertos derivados de fórmulas (I) y (II).

TABLA III

Derivado nº	Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria	
	2ª hora	3ª hora
10 1	48	56
4	47	56
5	52	60
10	47	55
13	50	56
15 15	53	60
18	49	58
21	45	52
22	51	58
25	51	59
20 27	47	56
30	48	56
32	52	60

25 Los resultados de estos estudios ponen en evidencia
la débil toxicidad y buena tolerancia, así como las inte-
resantes propiedades sedantes, anticonvulsivas y antiin--

1 inflamatorias de los derivados de la invención, que los hacen muy útiles en medicina humana y veterinaria.

5 Los derivados de fórmulas (I) y (II) se pueden presentar, para administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos en grageas, cápsulas, gotas y jarabe. También se pueden presentar, para administración rectal, en forma de supositorios, y para administración parenteral en forma de soluto inyectable.

10 Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 0,050 g a 0,500 g de principio activo, pudiendo variar las dosis que se pueden administrar al día de 0,050 g a 1,50 g de principio activo, según la edad del paciente y la afección tratada.

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

1 - COMPRIMIDOS

Derivado nº 1 0,250 g

Excipiente: almidón de maíz, estearato de magnesio, ácido esteárico.

20 2 - COMPRIMIDOS EN GRAGEAS

Derivado nº 5 0,150 g

25 Excipiente: estearato de magnesio, almidón de maíz, goma arábiga, goma laca, azúcar, glucosa, cera blanca, cera de carnauba, lactosa, aceite de ricino, alcohol, laca tartrazina-aluminio.

1 - 3 - CAPSULAS

Derivado nº 13 0,100 g

Excipiente: estearato de magnesio, almidón de --
maíz, lactosa.

5 - 4 - SUPOSITARIOS

Derivado nº 24 0,150 g

Triglicéridos semisintéticos, c.s. para 1 suposi-
torio.

10 - 5 - SOLUTO INYECTABLE

Derivado nº 31 0,100 g

Disolvente isotónico, c.s. para 5 ml

Por su acción sedante y anticonvulsiva, el derivado de --
fórmulas (I) y (II) reduce las alteraciones del carácter
y del comportamiento, y facilita las relaciones con el en-
torno, gracias a un mejor equilibrio síquico. Están indi-
cados en niños y adultos, en los casos de agresividad, --
irritabilidad, inestabilidad, excitación y agitación sico-
motriz, así como cualquier manifestación de excitabilidad.

Por su acción antiinflamatoria, administrados en tra-
tamiento corto o prolongado, intervienen eficazmente en --
la reacción inflamatoria controlando el edema, la hiper--
secreción y la exudación en el curso de diferentes esta--
dos de la inflamación. Están indicados en los reumatis--
mos inflamatorios crónicos, reumatismos degenerativos, --
afecciones ab-articulares, gota aguda, cirugía de repara-

1 -ción y plástica post-operatoria, y en traumatología en --
otorrinolaringología.

5

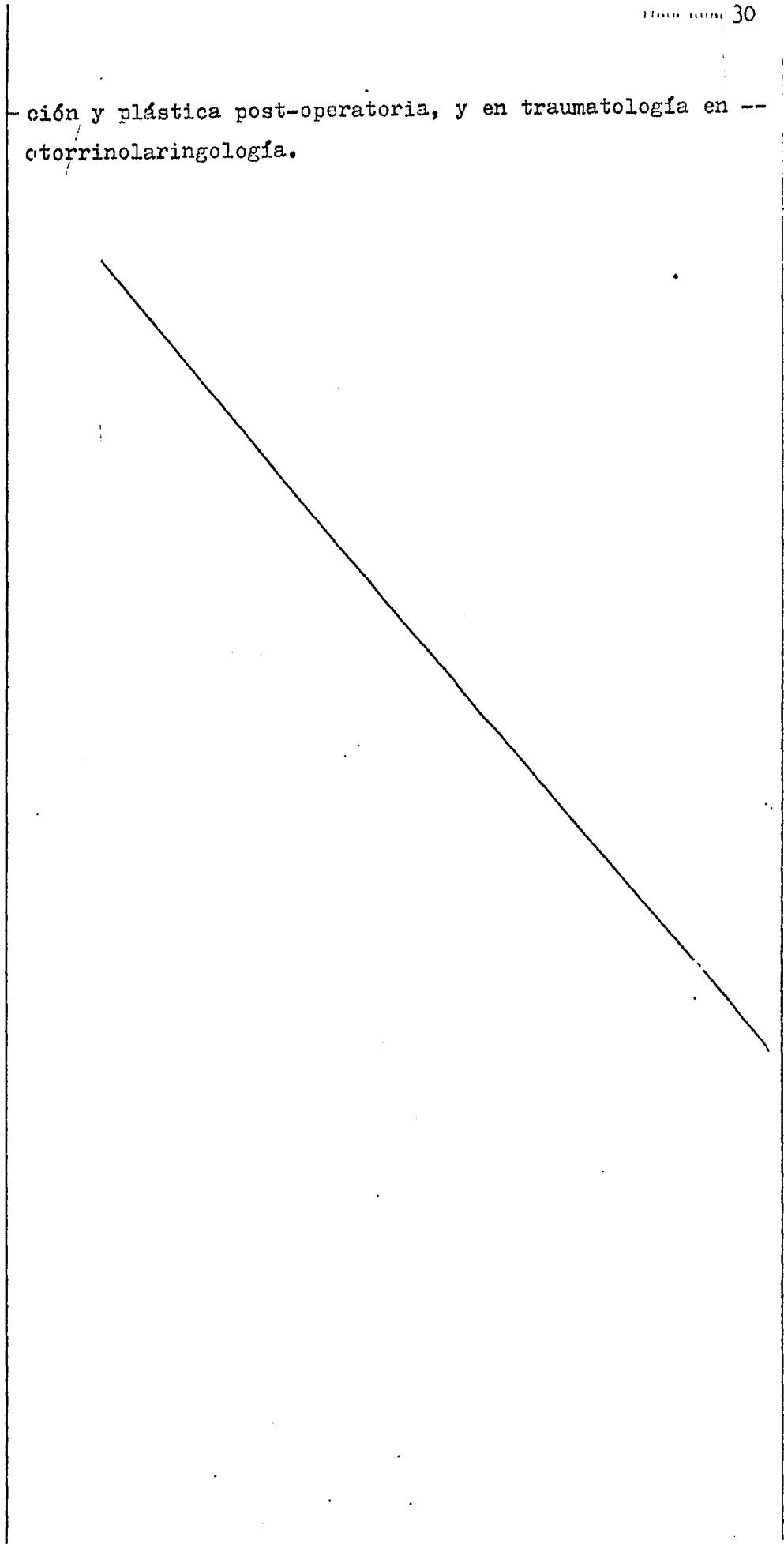
10

15

20

25

22019



1

REIVINDICACIONES

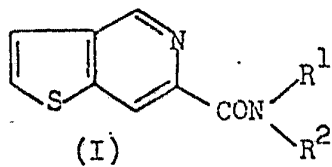
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presenten 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:

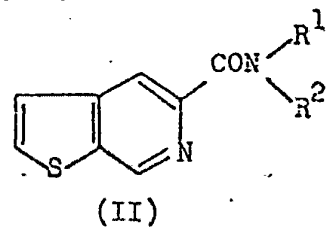
10

1ª.- Procedimiento para preparar tienopiridinas de fórmulas:

15



o



20

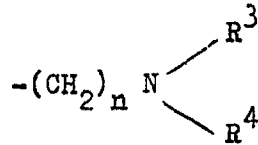
donde R¹ y R² son cada uno, independientemente uno de otro, hidrógeno; un grupo alcohilo; un grupo cicloalcohilo; un grupo alqueniilo; un grupo alquinilo; un grupo arilo o aralcohilo, eventualmente sustituido en un núcleo fenilo con al menos un átomo de halógeno o un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo o trifluorometilo; -

25

un grupo heteroarilo o heteroaralcohilo; o un grupo de --

22019

1 fórmula:

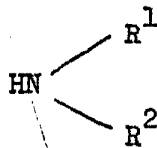


5

donde n es 2 o 3, y R³ y R⁴ son, independientemente uno -
 de otro, un radical alcoholo C₁-C₄, o bien forman juntos
 o con el átomo de nitrógeno al que están unidos un hete--
 rociclo que puede comprender como segundo heteroátomo oxí-
 geno, azufre o nitrógeno, pudiendo estar este último even-
 10 tualmente sustituido con un radical alcoholo C₁-C₄; o bien
 R¹ y R² forman, juntos y con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos, un heterociclo que puede comprender como se-
 gundo heteroátomo oxígeno, azufre o nitrógeno, pudiendo -
 15 estar este último sustituido con un grupo alcoholo infe-
 rior o un radical fenilo, a su vez eventualmente sustitui-
 do con al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo
 inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo; y sus sales
 de adición con ácidos aceptables en farmacia, caracteriza-
 20 do porque se hace reaccionar una amina de fórmula:

15

20

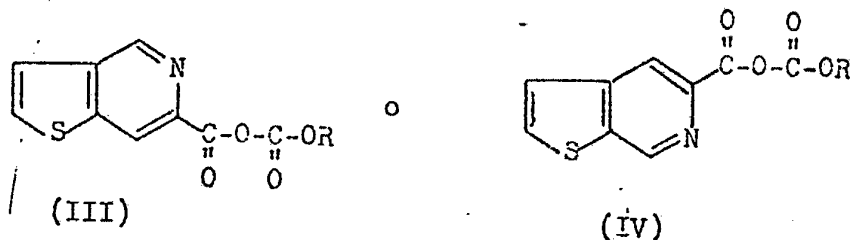


25

22019

1 donde R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes, -
 con un anhídrido mixto de fórmula (III) o (IV), donde R -
 es un grupo alcoholo C_1-C_3

5



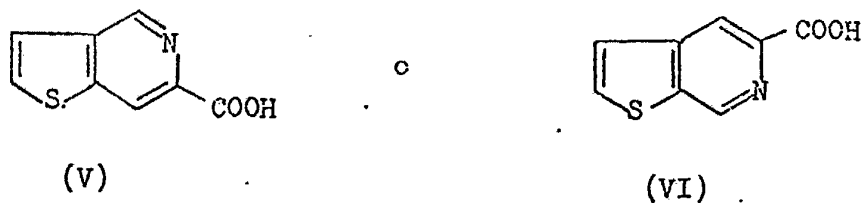
10

obteniendo así, respectivamente, los derivados de fórmula
 (I) o (II).

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracte-
 rizado porque se condensan, en presencia de trietilam-
 na, tienopiridinas de fórmula (V) o (VI)

20



25

con un cloroformiato de alcoholo de fórmula $ClCOOR$, donde
 R tiene el significado antes dado, obteniendo así los com-
 puestos de fórmula (III) o (IV).

22019

30

1 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en un disolvente - inerte, a una temperatura de -5 a +15°C.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se efectúa la reacción en un disolvente - inerte, a una temperatura de -5 a +15°C.

5ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIENOPIRIDINAS.

10 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 CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 02.FEB.1979

P.A.

15


Alberto de Izaburu
Por Poder.

20

25

ARS/.

22019