

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 623 810**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **87 16516**

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 495/04; A 61 K 31/44.

①2 **DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION
À UN BREVET D'INVENTION**

A2

②2 Date de dépôt : 27 novembre 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 22 du 2 juin 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés : 1^{re} addition au brevet 87 02025 pris le 17 fé-
vrier 1987.

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : SANOFI.* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Alain Badorc ; Daniel Frehel.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Lavoix.

⑤4 Sels de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl) -acétate de méthyle dextrogyre et compositions pharmaceutiques en contenant.

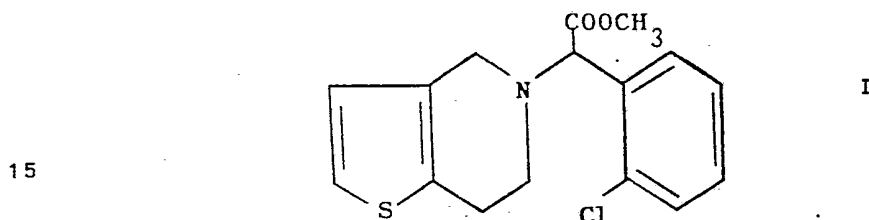
⑤7 L'invention concerne l'hydrogénosulfate, le taurocholate et le bromhydrate de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyri-
dyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle dextrogyre ainsi
que leur application en thérapeutique.

FR 2 623 810 - A2

D

La demande de brevet principal déposée le 17 février 1987 sous le n° 87 02025, concerne l'énantiomère dextrogyre de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl) acétate de méthyle, son chlorhydrate et ses autres sels pharmaceutiquement acceptables ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour leurs propriétés antiagrégantes plaquet-taires.

10 Ce produit de formule :



est une huile, tandis que son chlorhydrate se présente sous forme d'une poudre blanche.

20 Les produits huileux sont généralement difficiles à purifier, et on préfère utiliser pour la préparation de compositions pharmaceutiques des produits cristallins qui peuvent généralement être purifiés par recristallisation.

25 On a toutefois constaté dans le cas présent, que certains sels du composé (I) précipitent généralement sous forme amorphe et/ou qu'ils sont hygroscopiques, ce qui rend délicate leur manipulation au stade industriel. On a donc préparé les sels d'acides
30 carboxyliques et sulfoniques classiques en pharmacie, tels que les acides acétique, benzoïque, fumarique, maléïque, citrique, tartrique, gentisique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, benzènesulfonique, et laurylsulfonique, ainsi que le sel de l'acide dobé-

silique (F = 70°C), et celui de l'acide para-toluènesulfonique (F = 51°C), dont la purification s'est avérée délicate.

5 On a maintenant trouvé parmi les sels d'acides organiques et minéraux de l'isomère dextrogyre du composé de formule I, deux sels qui cristallisent facilement, ne sont pas hygroscopiques et sont suffisamment hydrosolubles pour que leur utilisation
10 comme principes actifs de médicament soit particulièrement avantageuse.

La présente invention concerne donc l'hydrogénosulfate, le taurocholate et le bromhydrate de l'énantiomère dextrogyre de l'alpha-(tétrahydro-4,5,-6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate
15 de méthyle.

Ces sels sont préparés de façon classique par action de l'acide correspondant sur la base en solution dans un solvant dans lequel ils précipitent spontanément ou après addition d'un non-solvant du
20 sel.

L'activité antiagrégante et la toxicité de ces nouveaux sels ont été comparées à celles des chlorhydrates des isomères dextrogyre et lévogyre, décrits dans la demande de brevet principal, ainsi
25 qu'à celles du mélange racémique, décrit dans le brevet français n° 82.12599 (publication n° 2 530 247).

Dans ce qui suit, on décrit les résultats de cette étude qui met en évidence un autre avantage de l'invention, à savoir que les sels de l'isomère dextrogyre ont un meilleur indice thérapeutique que le
30 sel du mélange racémique; en effet, l'isomère lévogyre ne présente pratiquement pas d'activité antiagrégante plaquettaire et sa toxicité est nettement supérieure à celle de son homologue dextrogyre.

35 Les activités antiagrégante plaquettaire et antithrombotique des composés ont été étudiées chez le

rat par des méthodes classiques.

On a déterminé, ex vivo, l'activité sur l'agrégation des plaquettes induite par l'ADP ou par le collagène.

5 Les produits en solution dans de l'éthanol (200 mg/ml) dilués dans de l'eau contenant de la gomme arabique (5%-p/v) ont été administrés par voie orale à des lots de 5 rats femelles de souche CD-COBS, pesant 250-300 g, à raison de 10 ml de suspension par kilo-
10 gramme, deux heures avant le prélèvement sanguin.

Les prélèvements sur citrate de sodium en solution aqueuse à 3,8% (1 vol/9 volumes de sang) ont été effectués, sur les animaux anesthésiés à l'éther diéthylique, par ponction à l'aorte abdominale. Le
15 plasma riche en plaquettes a ensuite été isolé par centrifugation à 200 g pendant 10 minutes.

L'agrégation est induite par l'addition de 2 μ l de solution agrégante pour 400 μ l de plasma riche en plaquettes. Les solutions agrégantes utilisées ont
20 été : une solution aqueuse d'ADP commercialisé par Boehringer Mannheim de concentration 500 μ M (concentration finale 2,5 μ M), et une solution de collagène commercialisé par Sigma (type 1) à 0,25 g/100 ml dans l'acide acétique à 3% (v/v) (concentration finale 12,5
25 μ g/ml).

L'agrégation des plaquettes a été suivie, selon la méthode décrite par G.V.R. Born dans Nature
194 p. 927 (1967), avec un agrégomètre Coultronics^R à la température de 37°C, avec une agitation de 900 tpm.

30 Pour l'agrégation à l'ADP, le pourcentage d'inhibition est le rapport de la différence des densités optiques maximales pour le témoin et le produit à étudier à la densité optique maximale du témoin, multiplié par 100.

Les résultats obtenus sur l'agrégation à l'ADP, pour le chlorhydrate de mélange racémique (PCR 4099), les hydrogénosulfates des isomères dextrogyre (SR 25990 C) et lévogyre (SR 25989 C) d'une part, le PCR 4099 et les chlorhydrates des isomères dextrogyre (SR 25990 A) et lévogyre (SR 25989 A), d'autre part, sont indiqués dans le tableau I; ils démontrent que l'isomère lévogyre est inactif, et que l'isomère dextrogyre est au moins aussi actif que le racémique.

5

TABLEAU I

	PRODUIT	DOSE mg/Kg P.O	QUANTITE de base adminis- trée	DENSITE OPTIQUE *	% INHI- BITION	P**
5	Témoins			42,4 +/-1,5		
10	PCR 4099 (racémi- que)	4,48	3,84	29,8 +/-2,4	30	0,01
		8,97	7,69	17,2 +/-2,2	59	0,001
		17,9	15,38	11,1 +/-2,3	74	0,001
	SR 25989C	20	15,38	41,0 +/-1,5	3	n.s
		40	30,76	37,1 +/-1,7	13	n.s
15	SR 25990C	1,25	0,96	39,4 +/-1,3	7	n.s
		2,5	1,92	28,4 +/-2,3	33	0,01
		5	3,84	14,0 +/-1,6	67	0,001
		10	7,69	8,5 +/-1,6	80	0,001
20	=====					
	Témoins			103 +/-5		
25	PCR 4099 (racémi- que)	2,5		86 +/-5	17	0,05
		5		72 +/-8	30	0,05
		12,5		32 +/-9	69	0,001
	SR 25989A	25		101 +/-1	2	n.s
30	SR 25990A	2,5		67 +/-7	35	0,01
		5		26 +/-5	75	0,001
		12,5		19 +/-4	82	0,001
		25		11 +/-1	89	0,001

* moyenne des résultats +/- écart standard moyen
 ** test de Student
 n.s non significatif.

Pour l'agrégation au collagène, le pourcentage d'inhibition est la différence des pentes des courbes représentant la densité optique en fonction du temps pour le témoin et le produit à tester divisée par la pente pour le témoin, multiplié par 100. Les résultats figurant dans le tableau II démontrent encore que seul l'isomère dextrogyre est actif, tandis que les sels ont des activités comparables.

TABLEAU II

	PRODUIT	DOSE mg/Kg P.O	QUANTITE de base adminis- trée	PENTE	% INHI- BITION	P**
5	-----					
	Témoins			4,8 +/-0,3		
10	PCR 4099 (racémi- que)	4,48	3,84	3,6 +/-0,2	25	0,05
		8,97	7,69	2,7 +/-0,3	44	0,01
		17,9	15,38	1,5 +/-0,3	69	0,001
	SR 25989C	20	15,38	4,3 +/-0,2	10	n.s
		40	30,76	4,0 +/-0,2	17	n.s
15	SR 25990C	1,25	0,96	4,5 +/-0,3	6	n.s
		2,5	1,92	4,1 +/-0,2	15	n.s
		5	3,84	2,3 +/-0,1	52	0,001
		10	7,69	1,7 +/-0,3	65	0,001
=====						
20	-----					
	Témoins			3,97 +/-0,29		
25	PCR 4099 (racémi- que)	2,5		3,13 +/-0,33	21	n.s
		5		2,94 +/-0,34	26	0,05
		12,5		2,19 +/-0,42	45	0,01
	SR 25989A	25		4,32 +/-0,29	10	n.s
30	SR 25990A	2,5		3,05 +/-0,19	23	n.s
		5		1,24 +/-0,22	69	0,001
		12,5		0,86 +/-0,14	78	0,001
		25		0,74 +/-0,13	81	0,001

** test de Student
n.s non significatif.

On a aussi étudié l'activité antithrombotique des composés dans le test de la thrombose veineuse sur la vrille décrit par Kumada T. et Coll. dans Thromb. Res 18 p. 189 (1980).

5 Les rats femelles de même type que précédemment, à raison de 10 animaux par lot, ont été anesthésiés à l'éther diéthylique et leur veine cave isolée après incision abdominale.

10 On a introduit dans la lumière de cette veine, juste au-dessous de la bifurcation rénale en descendant vers les veines iliaques, sans léser la paroi, une vrille métallique constituée d'un bourre-pâte de dentiste de 21 mm de long, commercialisée par Dyna (France) taille n° 30; la vrille est implantée
15 sur une longueur de 19 à 20 mm et dépasse de 1 mm l'extérieur et l'abdomen refermé.

Les thrombi se forment rapidement, et cinq heures plus tard, sous anesthésie au pentobarbital, l'abdomen est réouvert et des ligatures sont posées en
20 amont et aval de la vrille qui est retirée après incision longitudinale de la veine et le thrombus isolé est pesé.

Les résultats qui figurent dans le tableau III montrent que l'isomère lévogyre est inactif dans
25 ce test, contrairement à l'isomère dextrogyre et au racémique.

TABLEAU III

	PRODUIT	DOSE mg/Kg P.O adminis- trée	QUANTITE de base	POIDS des thrombi *	VARIATION %	P**
5	-----					
	Témoins			3,9 +/-0,3		
10	PCR 4099 (racémi- que)	4,48 8,97 17,9	3,84 7,69 15,38	2,17 +/-0,24 1,39 +/-0,15 1,00 +/-0,19	44 64 74	0,001 0,001 0,001
	SR 25989C	40	30,76	4,17 +/-0,42	-7	n.s
15	SR 25990C	1,25 2,5 5 10 20	0,96 1,92 3,84 7,69 15,38	3,11 +/-0,32 2,29 +/-0,22 1,71 +/-0,24 1,26 +/-0,19 1,20 +/-0,13	20 41 56 67 69	n.s n.s 0,01 n.s 0,01

20 * = poids des thrombi en mg +/- écart standard moyen
P = test U de Kruskal-Wallis

25 Pour l'étude toxicologique, les composés ont été administrés par voie orale sous forme de suspension dans un même volume d'eau additionnée de gomme arabique à 10% (p/v) à des lots de 10 rats femelles de souche Sprague Dawley, pesant 120 à 135 grammes, à jeun.

30 Le nombre de morts a été déterminé 14 jours après l'administration du produit à étudier. Les doses léthales alors déterminées, exprimées en poids du sel administré, figurent dans le tableau IV; ces résultats montrent d'une part que la toxicité du mélange racémique est proche de celle de l'isomère lévogyre, tandis que l'isomère dextrogyre est nettement moins

10

toxique, et que d'autre part, la toxicité depend de la nature de l'acide utilisé pour la salification.

TABLEAU IV

	PRODUITS	D 10	D 50 ()	D 90	DOSE LETHALE ABSOLUE
5					
10	PCR 4099 (racémi- que)	1318	1615 (1448-1747)	1979	2000
	SF 25989 A	1259	1702 (1443-1797)	2299	2000
15	SR 25990 A	3055	4316 (3569-5705)	6137	5000
	SR 25990 C	2257	2591 (2372-2805)	2974	4000
20	SR 25990 D	2634	4268 (3581-6012)	6914	5000

() = intervalle de confiance

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de
25 préparation des composés selon l'invention.

EXEMPLE 1 - Sels de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thié-
no(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de
méthyle dextrogyre.

30 a) Acide camphosulfonique-10 lévogyre

On prépare une colonne de résine Amberlite
IRN-77, qu'on traite par passage d'acide chlorhydrique
1N, et on lave cette colonne de résine acidifiée par
de l'eau, abondamment. On dissout le camphosulfonate-
10 d'ammonium lévogyre dans le minimum d'eau et le

dépose sur la colonne de résine, préalablement préparée. On élue avec de l'eau. Les fractions d'élution contenant l'acide sont lyophilisées.

5 Cristaux blancs, F = 198°C; $[\alpha]_D^{20} = -20,53$
(C : 2,075 g/100 ml, eau).

b) sel de l'acide 1-camphosulfonique-10 de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle (SR 25990 B).

10 On dissout 32 g (0,0994 mole) de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle racémique dans 150 ml d'acétone. On ajoute 9,95 g (0,0397 mole) d'acide camphosulfonique-10 monohydraté lévogyre. Le milieu homogène est abandonné à température ambiante. Après
15 48 heures, il y a apparition de quelques cristaux. On concentre le milieu réactionnel à 50 ml et abandonne 24 heures à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétone et séchés (Rdt. : 55% par rapport au racémique de départ).

20 Cristaux blancs, F = 165°C, $[\alpha]_D^{20} = + 24,67$
(C = 1,58 g/100 ml; méthanol).

Les cristaux obtenus précédemment sont redissous dans le minimum d'acétone bouillante (50 ml). Les cristaux obtenus après refroidissement sont
25 filtrés, lavés à l'acétone et séchés (rendement : 88%).

Cristaux blancs, F = 165°C, $[\alpha]_D^{20} = + 24,75$
(C = 1,68 g/100 ml; méthanol).

30 c) Alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)- acétate de méthyle dextrogyre.

On dissout 12 g (0,022 mole) du produit pur obtenu en b), dans le minimum d'eau. En refroidissant à 5°C, on alcalinise la solution aqueuse obtenue avec

une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse alcaline avec du dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur du sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant laisse une huile incolore (rendement quantitatif). Huile, $[\alpha]_D^{20} = + 51,52$ (C = 1,61 g/100 ml; méthanol).

d) Chlorhydrate de 1'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl)-5 (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle (dextrogyre) (SR 25990 A).

On dissout 7 g (0,0228 mole) d'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl)-5 (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle dextrogyre dans 100 ml d'éther diéthylique. On ajoute 30ml d'une solution de HCl N dans l'éther diéthylique et on filtre les cristaux obtenus. Les cristaux sont lavés à l'éther diéthylique et séchés (rendement : 94%).

Cristaux blancs, F = 117°C, $[\alpha]_D^{20} = + 62,23$ (C = 1,82 g/100 ml; méthanol).

e) Hydrogénosulfonate de 1'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl)-5 (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle dextrogyre (SR 25990 C).

On ajoute 800 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium à une suspension de 200 g de SR 25990 B dans 800 ml de dichlorométhane. Après agitation, la phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium et le solvant éliminé sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 500 ml d'acétone refroidi dans la glace et on ajoute goutte à goutte 20,7 ml d'acide sulfurique concentré (93,64 % -d=1,83). Le précipité apparu est isolé par filtration et lavé avec 1000 ml d'acétone puis séché en étuve à vide à 50°C.

13

On obtient ainsi 139 grammes de cristaux blancs, analytiquement purs de point de fusion 184°C. Formule brute : $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ $[\alpha]_D^{20} = + 55,10$ (C = 1,891 g/100 ml, méthanol)

5 f) Bromhydrate de l'alpha-(tétrahydro-4,5,-6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle dextrogyre (SR 25990D).

On ajoute 150 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à une suspension de 20 g de SR 10 25990 B dans 200 ml de dichlorométhane. Le résidu obtenu, après séparation de la phase organique, séchage et évaporation du solvant, est dissous dans 150 ml d'éther diéthylique ou diisopropylique, et on ajoute goutte à goutte 4,4 ml de solution aqueuse 15 acide bromhydrique à 48% (p/v). Le précipité formé est isolé. Après séchage on obtient 14,4 g de cristaux de point de fusion 111°C (rendement 99%).

13,4 g de ces cristaux sont recristallisés dans un mélange d'éther isopropylique (100 ml) et iso- 20 propanol (150 ml) pour donner 10,2 g de bromhydrate analytiquement pur : F = 140°C formule brute $C_{16}H_{16}ClNO_2S.HBr$ $[\alpha]_D^{20} = + 59,23$ (2,09 g/100 ml, méthanol).

g) Taurocholate de l'alpha-(tétrahydro-4,5,- 6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate 25 de méthyle dextrogyre (SR 25990E).

On chromatographie sur résine amberlite IRN 77 le sel de sodium de l'acide taurocholique en éluant avec de l'eau. Les fractions obtenues sont lyophilisées.

30 On basifie 3 g (0,0054 mole) de SR 25990B avec 200 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate et évaporée à sec. La base obtenue est reprise par 30 ml

d'isopropanol; on ajoute à cette solution 2,8 g (0,0054 mole) d'acide taurocholique dissous dans 100 ml d'isopropanol. On laisse sous agitation à température ambiante une nuit puis on évapore à sec. Le résidu est concrétisé dans l'éther. On obtient 3,5 g de cristaux beiges. $F = 120^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 39,53$ (1,791 g/100 ml de méthanol). $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{S}, \text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_7\text{S}$; analyse C,H,N conforme.

10 EXEMPLE 2 - Sels l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle lévogyre.

a) Sel de l'acide d-camphosulfonique-10 (SR 25989 B)

15 On évapore le solvant de la solution acétonique obtenue à l'exemple 1-b, après séparation du SR 25990 B.

On reprend le résidu par de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase étherée est décantée. La phase aqueuse est refroidie à 5°C et alcalinisée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse alcaline avec de l'éther diéthylique. Les extraits étherés sont joints et séchés sur du sulfate de sodium anhydre.

25 L'évaporation laisse une huile que l'on purifie par filtration sur un lit de silice (éluant : éther diéthylique).

On récupère une huile incolore, composée d'un mélange d'environ 65% de l'énantiomère lévogyre et 35% de l'énantiomère dextrogyre, proportions déterminées par spectroscopie RMN^1H (60 MHz) avec l'adjonction d'un complexe de terre rare chirale.

30 On dissous 16,66 g (0,0517 mole) du mélange ainsi obtenu dans 70 ml d'acétone. On y ajoute 7,77 g

(0,0310 mole) d'acide camphosulfonique-10 monhydraté dextrogyre. Le milieu homogène est abandonné une nuit à température ambiante. Les cristaux obtenus sont filtrés, lavés à l'acétone et séchés (Rdt. : 44% par rapport au mélange).

Les cristaux obtenus sont dissous dans le minimum d'acétone au reflux (60 ml). Le précipité obtenu après refroidissement à température ambiante est filtré, lavé à l'acétone et séché. Cristaux blancs, $F = 167^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24,85$ ($C = 1,79$ g/100 ml, méthanol).

b) Alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle lévogyre.

On dissout 11,3 g (0,0204 mole) du camphosulfonate-10, obtenu en a), dans le minimum d'eau. En refroidissant à 5°C , on alcalinise la solution aqueuse obtenue avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse alcaline avec du dichlorométhane. La solution organique est séchée et le solvant est évaporé. On isole une huile incolore (rendement quantitatif).

Huile $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50,74$ ($C = 1,58$ g/100 ml, méthanol).

c) Chlorhydrate de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle lévogyre (SR 25989 A).

Préparé selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1d). Rendement : 94 %.

Cristaux blancs, $F = 117^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -62,56$ ($C = 1,80$ g/100 ml méthanol).

d) Hydrogénosulfate de l'alpha-(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2 phényl)-acétate de méthyle lévogyre (SR 25989 C).

On basifie 70 g (0,126 mole) de camphosulfonate SR 25989 B obtenu selon a) ci-dessus avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium en présence de dichlorométhane. La phase organique est
5 décantée, séchée sur sulfate et évaporée à sec.

Au résidu repris par 300 ml d'acétone, on ajoute goutte à goutte 7,2 ml (0,126 mole) d'acide sulfurique concentré. Après agitation, on filtre les cristaux formés et on lave à l'acétone. On obtient
10 47,8 g de cristaux blancs.

$F = 182^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51,61$ (C=2,044 g/100 ml méthanol).

Analyse (C,H,N) conforme.

REVENDEICATIONS

1. Sel de l'isomère dextrogyre de l'alpha-
(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2
phényl)-acétate de méthyle selon la revendication 1 du
5 brevet principal, caractérisé en que qu'il s'agit de
l'hydrogénosulfate.

2. Sel de l'isomère dextrogyre de l'alpha-
(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2
phényl)-acétate de méthyle selon la revendication 1 du
10 brevet principal, caractérisé en que qu'il s'agit du
bromhydrate.

3. Sel de l'isomère dextrogyre de l'alpha-
(tétrahydro-4,5,6,7 thiéno(3,2-c) pyridyl-5) (chloro-2
phényl)-acétate de méthyle selon la revendication 1 du
15 brevet principal, caractérisé en que qu'il s'agit du
taurocholate.

4. Composition pharmaceutique caractérisée
en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, un
composé selon l'une quelconque des revendications 1 à
20 3 et un véhicule ou diluant pharmaceutiquement accep-
table.