

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246082
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 513/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 07 83

(21) (PV 3815-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 07 82
(82 12599) Francie

(40) Zveřejněno 16 01 86

(45) Vydáno 15 12 87

(72)
Autor vynálezu

AUBERT DANIEL, PLAISANCE DU TOUCH; FERRAND CLAUDE,
RAMONVILLE SAINT-AGNE; MAFFRAND JEAN-PIERRE ing.,
PORTET/GARONNE (Francie)

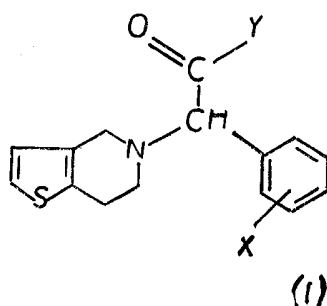
(73)
Majitel patentu

SANOFI, PAŘÍŽ (Francie)

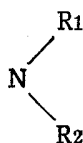
(54) Způsob výroby nových derivátů thieno[3,2-c]pyridinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů thieno[3,2-c]pyridinu, které je možno užít k léčebným účelům. Nové deriváty, připravené způsobem podle vynálezu je možno vyjádřit obecným vzorcem I



kde
Y znamená skupinu



kde
R1 a R2 znamenají nezávisle na sobě atom

2

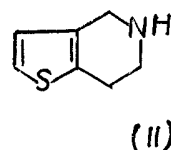
vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří tyto substituenty s atomem dusíku, na něž jsou vázány, zbytek pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový nebo 4-benzylpiperazinový, a

X znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methyl.

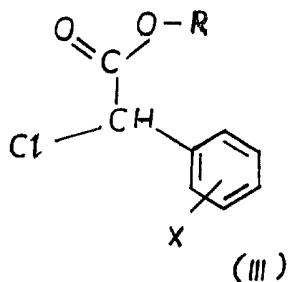
Tyto sloučeniny obsahují asymetrický atom uhlíku a mohou proto existovat ve formě dvou enantiomerů. Vynález se týká způsobu výroby každého z těchto enantiomerů i jejich směsi.

Vynález se rovněž týká způsobu výroby adičních solí uvedených látek s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska.

Způsob podle vynálezu pro výrobu sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se kondenzuje 4,5,6,7-tetrahydrothienol[3,2-c]pyridin vzorce II



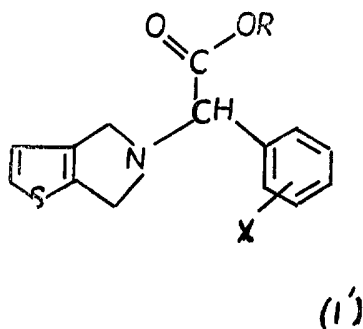
s α -chlorfenylacetátem obecného vzorce III



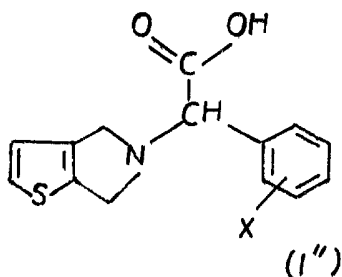
kde

R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku a

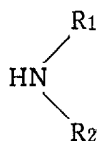
X má svrchu uvedený význam, za vzniku esterů obecného vzorce I'



v nichž R a X mají svrchu uvedený význam, tyto estery se zmýdelní na kyselinu obecného vzorce I''



v níž X má svrchu uvedený význam, a tato kyselina se převede po případné aktivaci na amid obecného vzorce I působením amínu obecného vzorce



kde

R1 a R2 mají svrchu uvedený význam.

α -halogenované estery obecného vzorce

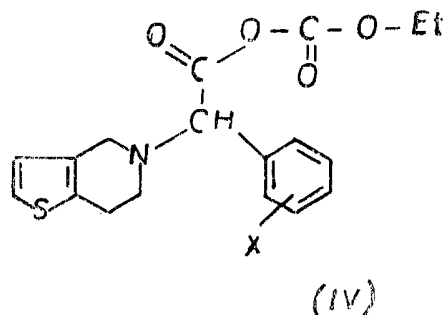
III je možno získat známým způsobem podle publikací E. L. Eliel, M. T. Fisk a T. Prosser, Organic Syntheses, Coll. sv. IV. J. Wiley a Sons, Inc. New York, 1963, str. 169.

Kondenzace tetrahydrothienopyridinu s esterem obecného vzorce III se provádí za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného v inertním rozpouštědle, například dimethylformamidu tetrahydrofuranu nebo 1,2-dimethoxyethanu. Reakce se provádí při teplotě 80 °C až teplotě varu rozpouštědla.

Zmýdelnění získaných esterů obecného vzorce I', v nichž R znamená methyl nebo ethyl je možno dosáhnout hydroxidem alkalického kovu, například hydroxidem sodným nebo draselným ve směsi vody a alkoholu při teplotě místnosti až teplotě varu užitého rozpouštědla.

Kyselinu obecného vzorce I'' je možno aktivovat působením ethylchlormravenčanu za přítomnosti malého přebytku triethylaminu při teplotě -5 až 0 °C v inertním rozpouštědle, například chloroformu, 1,2-dimethoxyethanu nebo tetrahydrofuranu.

Vytvoří se smíšený anhydrid obecného vzorce IV



kde

X má svrchu uvedený význam, na tento anhydrid se pak působí přímo v reakční směsi malým přebytkem nebo aminu při teplotě 10 °C až teplotě místnosti, čímž se přímo získají amidy obecného vzorce I.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Příklad 1

α -(4,5,6,7-tetrahydrothienol[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenylmethylacetát (R = -CH₃, X = 2-Cl), derivát č. 1

K roztoku 20 g (0,144 molu) 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu ve 200 ml dimethylformamidu se přidá 31,47 g (0,144 molu) 2-chlor-o-chlorfenylmethylacetátu a 19,82 g (0,144 molu) uhličitanu draselného a směs se zahřívá 4 hodiny na teplotu 90 °C. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti, anorganické soli se oddělí filtrací a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se smísí

s vodou, načež se extrahuje ethyletherem. Etherové extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří na žlutý olej, který se čistí přes hydrochlorid, čímž se získá výsledný produkt ve formě bílých krystalů o teplotě tání 130 až 140 °C po překrystalování ze směsi ethylacetátu a isopropanolu. Výtěžek je 45 %.

Příklad 2

α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)fenylmethylacetát (R = CH₃, X = H), derivát č. 2

Svrchu uvedená výsledná látka se získá způsobem popsaným v příkladu 1 alkylací 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu působením 2-chlorfenylmethylacetátu.

Hydrochlorid výsledného produktu jsou bílé krystaly o teplotě tání 200 °C po překrystalování z ethanolu. Výtěžek je 50 %.

Příklad 3

α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-fluorfenylmethylacetát (R = -CH₃, X = 2-F), derivát č. 3

Tuto výslednou látku je rovněž možno získat způsobem podle příkladu 1 alkylací 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu působením 2-chlor-o-fluorfenylmethylacetátu.

Hydrochlorid této látky jsou bílé krystaly, které se mění při teplotě 100 °C na pastovitou hmotu. Výtěžek je 75,5 %.

Příklad 4

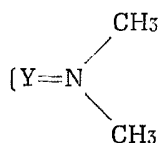
α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-methylfenylethylacetát (R = -CH₂-CH₃, X = 2-CH₃), derivát číslo 4

Výslednou látku je možno získat způsobem, popsaným v příkladu 1 alkylací 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu působením 2-chlor-o-methylfenylethylacetátu.

Hemisulfát má formu bílých krystalů o teplotě tání 188 až 190 °C po překrystalování z isopropanolu. Výtěžek je 54 %.

Příklad 5

N,N-dimethyl- α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenylacetamid



X = 2-Cl, derivát č. 11

K roztoku 30 g (0,092 molu) kyseliny α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenyloctové ve formě monohydrátu a 14,24 ml (0,102 molu) triethylaminu ve 300 ml chloroformu, zchlazeného na teplotu -5 až 0 °C se po kapkách přidá 9,72 mililitrů (0,102 molu) ethylchlormravenčanu. Po skončeném přidávání se teplota nechá stoupnout na teplotu místnosti a reakční směs se 1/2 hodiny míchá. Pak se směs odpaří při teplotě 10 °C a po kapkách se přidá 4,57 ml (0,102 molu) dimethylaminu v 60 ml chloroformu, načež se směs míchá přes noc při teplotě místnosti.

Přidá se voda, obě fáze se odělí slitím, organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se bezbarvá pryskyřice, která postupně krystalizuje.

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 95 až 100 °C po překrystalování z isopropyletheru. Výtěžek je 49 %.

Příklad 5a

Kyselina α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenyloctová (Y = OH, x = 2-Cl), derivát č. 5.

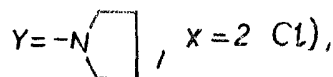
Na teplotu varu pod zpětným chladičem

se 2,5 hodiny zahřívá směs 157,9 g α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenylethylacetátu a 100 ml hydroxidu sodného o koncentraci 30 % v 600 ml ethanolu. Po odpaření ethanolu se reakční směs okyslí ledovou kyselinou octovou a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a pak se odpaří. Po překrystalování z vody je možno izolovat výsledný produkt ve formě monohydrátu.

Výsledný produkt má formu bílých krystalů, které se po překrystalování z vody mění při teplotě 125 °C na pastovitou hmotu. Výtěžek je 46 %.

Příklad 6

1-[(2-chlorfenyl)-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)acetyl]pyrrolidin

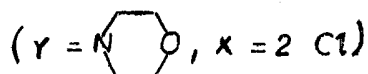


Svrchu uvedenou sloučeninu je možno získat způsobem popsaným v příkladu 5 kondenzací kyseliny α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenyloctové ve formě monohydrátu s pyrrolidinem.

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 130 °C po překrystalování z isopropyletheru. Výtěžek je 61,5 %.

Příklad 7

1-[(2-chlorfenyl)-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)acetyl]morfolin



K roztoku 10 g (0,031 molu) kyseliny α -(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenyloctové ve formě monohydrátu a 13,3 g (0,064 molu) dicyklohexylkarbodiimidu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu se přidá 2,67 g (0,031 molu) morfolinu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří a odparek se smísí s 2 N kyselinou chlorovodíkovou v ethyletheru. Vzniklá dicyklohexylmočovina se odfiltruje, filtrát se slije a vodná fáze se alkalinizuje přidáním 2 N hydroxidu sodného a extrahuje methylenchloridem. Pak se organická fáze promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří na žlutou pryskyřici, která se číní přes hemihydrát hydrochlorid.

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 215 až 225 °C po překrystalování z isopropanolu. Výtěžek je 71 %.

Příklad 8

1-[(2-chlorfenyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)acetyl]piperidin



Výsledný produkt je možno získat způsobem podle příkladu 7 kondenzací kyseliny (4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenyloctové ve formě monohydrátu s pipetidinem.

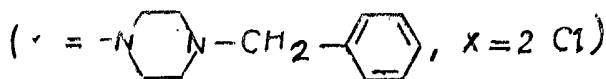
Produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 139 °C po překrystalování z isopropanolu. Výtěžek je 51,5 %.

Způsob podle příkladu 8 je možno získat ještě následující sloučeniny:

$[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)-o-chlorfenylacetamid}] (Y = \text{—NH}_2, X = 2 \text{ Cl}), \text{ derivát č. 15}$

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 126 až 128 °C po překrystalování ze směsi isopropyletheru a isopropanolu. Výtěžek je 46 %.

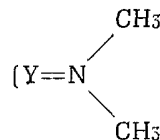
4-benzyl-1-[(2-chlorfenyl)-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)acetyl]piperazin



derivát č. 16

Oxalát má formu bílých krystalů o teplotě tání 178 °C po překrystalování z ethanolu. Výtěžek je 82,5 %.

N,N-dimethyl- $[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)]$ -o-fluorfenylacetamid



X = 2-F, derivát č. 17

Výsledný produkt má formu světle žlutého prášku o teplotě tání 125 °C po překrystalování ze směsi isopropyletheru a isopropanolu. Výtěžek je 41 %.

N-methyl- $[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)]$ -o-chlorfenylacetamid $(Y = \text{—NH—CH}_3, X = 2 \text{ Cl}), \text{ derivát č. 18}$

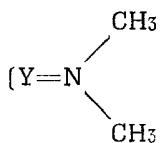
Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 137 °C po překrystalování z isopropanolu. Výtěžek je 85,5 %.

N-butyl- $[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)]$ -o-chlorfenylacetamid $(Y =$

$= \text{—NH—(CH}_2\text{)}_3\text{—CH}_3, X = 2 \text{ Cl}), \text{ derivát č. 19}$

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 101 °C po překrystalování z isopropyletheru. Výtěžek je 65 %.

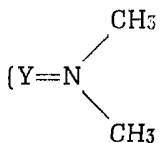
N,N-dimethyl- $[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)]$ fenylacetamid



X = H, derivát č. 20

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 138 °C po překrystalování z isopropyletheru. Výtěžek je 39 %.

N,N-dimethyl- $[\alpha\text{-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-5-pyridyl)]$ -o-methylfenylacetamid



X = 2-CH₃, derivát č. 21

Výsledný produkt má formu bílých krystalů o teplotě tání 119 °C po překrystalování z hexanu. Výtěžek je 15 %.

Farmakologické a toxikologické výsledky, získané při použití sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu podávají údaje o toxicitě, snášenlivosti, jakož i účinku sloučenin obecného vzorce I, zejména pokud jde o inhibici shlukování krevních destiček a antitrombotickou účinnost.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat na léčivo s inhibičním účinkem na shlukování krevních destiček a s antitrombotickým účinkem. Tento farmaceutický prostředek bude obsahovat jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I nebo její adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

Toxikologické zkoušky

Sloučeniny obecného vzorce I se velmi dobře snášejí a mají nízkou toxicitu.

Byly prováděny zkoušky na akutní chronickou, subchronickou a zpožděnou toxicitu u různých druhů zvířat, přičemž nebylo možno pozorovat ani místní ani celkovou nepříznivou reakci, žádné poruchy nebo anomálie makroskopické, mikroskopické ani biochemické povahy v průběhu žádného z pokusů.

Farmakologické zkoušky

1. Inhibice shlukování krevních destiček

Pokusy byly prováděny na kryších, kterým byly účinné látky podávány 3 dny, a to při —48 hodinách, —24 hodinách a —2 hodinách v suspenzi v arabské gumě. V čase 0 bylo odebráno 4 ml krve způsobem podle Renauda z jugulární žíly u anestetizovaného zvířete. Tato citrátová krev byla užita ke zkouškám shlukování.

a) Shlukování destiček působením ADP

2 ml citrátové krve se rychle vlije do malé nádoby, opatřené magnetickým míchadlem. Po několika sekundách míchání se do nádoby vlije 0,4 ml s obsahem 0,66 μ g adenosindifosfátu (ADP) v 1 ml. Po 90 sekundách míchání se přidají dva vzorky krve po 0,5 ml:

první vzorek se smísí s 0,5 ml roztoku kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA) ve formolu,

druhý vzorek se smísí s 0,5 ml roztoku EDTA.

Přidání EDTA a formolu má stabilizovat krev a fixovat shluky, přidání samotné EDTA má vytvořené shluky rozpustit.

Po 10 minutách se obě směsi odstředí 5 minut při nízkých otáčkách k oddělení červených krvinek a supernatant, kterým je plasma, bohatá na krevní destičky se odebere, zředí a destičky se spočítají.

Intenzitu shlukování je možno stanovit podle vztahu

$$\frac{\text{počet destiček v EDTA-formolu}}{\text{počet destiček v EDTA}} \times 100 = \% \text{ neshluknutých destiček}$$

Zkoumaná látka působí tím, že vyšší inhibici shlukování krevních destiček, čím více se uvedený poměr blíží 100.

Výsledky pokusu, v němž počet krevních destiček je průměrem ze skupin po pěti kryších, a to pokusných nebo kontrolních jsou uvedeny v následující tabulce I

Tabulka I

Skupina	Dávka mg/kg	Způsob podání	Výsledek
kontrola		—	2 $\pm$ 0
derivát č. 17	3 $\times$ 100	—	11 $\pm$ 3
derivát č. 20	3 $\times$ 100	—	4 $\pm$ 1

b) Měření shlukování krevních destiček v kolagenu

1,5 ml citrátové krve se přidá k 0,10 ml roztoku s obsahem 10 μ g kolagenu v 1 ml. Směs se míchá, počítání destiček se provádí bez přerušování.

Snížení počtu volných krevních destiček

se sleduje jako funkce času kontinuálně a umožňuje vytvořit křivku, z níž je možno odečíst počáteční rychlost shlukování v závislosti na jejím sklonu.

Výsledky jsou průměrem ze skupiny po pěti kryších, a to jak pokusných tak kontrolních a jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

Skupina	Dávka mg/kg	Způsob podání	Výsledek
kontrola		—	2,25 $\pm$ 0,32
derivát č. 11	3 $\times$ 100	—	0,83 $\pm$ 0,02
kontrola		—	2,77 $\pm$ 0,32
derivát č. 14	3 $\times$ 100	—	1,89 $\pm$ 0,13
kontrola		—	3,99 $\pm$ 0,40
derivát č. 17	3 $\times$ 100	—	2,22 $\pm$ 0,10
kontrola		—	5,01 $\pm$ 0,79
derivát č. 21	3 $\times$ 100	—	3,04 $\pm$ 0,22
kontrola		—	11,35 $\pm$ 1,01
derivát č. 18	3 $\times$ 100	—	10,82 $\pm$ 0,81

c) Měření doby krvácení

Stanovení účinnosti proti shlukování destiček krevních bylo nutno doplnit také stanovením doby krvácení.

K tomuto účelu bylo užito modifikace způsobu, který byl popsán v publikaci L. Stella, M. B. Donati a G. de Gaetano, *Thromb. Res.*, 1975, 7, 709 až 716.

Pokusy se provádějí na krysách, kterým se podá 65 hodin, 41 hodin a 17 hodin před pokusem perorálně zkoumaná látka v suspenzi v 10 ml/kg vodného roztoku arabské gumy o koncentraci 5 %. Po uvedení do pen-

tobarbitalové narkózy se ocas krysy oddělí 5 mm od konce. Krev se nechá vytékat 15 sekund. V této době se zpočátku krev odsává tak, aby se odsávací materiál nedotkl pažy.

Účinku se dosáhne v případě, že se krev samovolně zastaví v průběhu jedné minuty.

Výsledky udávají průměrnou dobu krvácení v sekundách pro skupinu po pěti krysách v tabulce III. Je zřejmé, že sloučeniny prodlužují dobu krvácení, přičemž časové údaje delší než 1 200 sekund (20 minut) již nebyly počítány.

Tabulka III

Skupina	Dávka mg/kg	Způsob podání	Výsledek
kontrola		—	600
derivát č. 18	3 $\times$ 200	—	> 1 200
kontrola		—	600
derivát č. 12	3 $\times$ 200	—	> 1 200

2. Antitrombotická účinnost

Tato účinnost byla měřena při vyvolání experimentální trombózy pomocí hedvábné nitě.

Princip tohoto postupu je adaptace způsobu experimentální trombózy vyvolané mimotělním oběhem, který byl popsán v publikaci Teruhiko Umetsu a Kazuko Sanai (*Thromb. Haemost.*, 39, 1, 1978).

Na narkotizované kryse (intraperitoneální injekce pentobarbitalu se levá jugulární žíla a pravá a. carotis externa vypreparují.

Arteriovenózní zkrat se vytvoří jedním středovým katetrem a dvěma postranními

katetry. Ve středové části se zavede nit z přírodního bílého hedvábí a cirkulace se obnoví po 20 minutách. Po zástavě oběhu svorkou se nit opatrně vytáhne a okamžitě se zváží. Hmotnost vlhkého hedvábí se stanoví předem, takže z rozdílu je možno stanovit hmotnost sraženiny.

Zkoumaná látka se podává 48 hodin, 24 hodin a 2 hodiny před počátkem průtoku krve zkratem perorálně v suspenzi v 10 ml/kg arabské gumy o koncentraci 5 %, kontroly obdrží pouze 5% roztok arabské gumy.

Výsledky, udávající hmotnost trombu v mg jsou uvedeny v následující tabulce IV.

Tabulka IV

Skupina	Dávka mg/kg	Způsob podání	Hmotnost trombu (mg)	Změna v %
kontrola		—	35,76 $\pm$ 1,76	
derivát č. 11	3 $\times$ 200	—	21,38 $\pm$ 2,92	—40

Toxikologické a farmakologické zkoušky potvrzují nízkou toxicitu sloučenin obecného vzorce I, které se rovněž výborně snášejí a působí silnou inhibicí shlukování krevních destiček, mimoto mají antitrombotickou účinnost, takže je možno užít tyto látky v lidském i veterinárním lékařství.

Farmaceutické prostředky s obsahem těchto látek mohou být určeny pro perorální podání a mají pak formu tablet, dražé, kapslí, kapek, granulí nebo sirupů. Je možno je podávat také rektálně ve formě čípků nebo parenterálně ve formě injekčních roztoků.

Každá jednotlivá dávka obsahuje s výhodou 0,005 až 0,250 g sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, denní dávka se může pohybovat v rozmezí 0,005 až 1,00 g účinné látky v závislosti na věku nemocného a na závažnosti onemocnění.

Dále bude uvedeno několik příkladů použitelných farmaceutických prostředků.

1. Tablety

Tablety je možno vyrobit z následující směsi: účinná látka v množství 0,050 g se smísí s pomocnými látkami, například laktózou, cukrem, rýžovým škrobem, kyselinou alginovou nebo stearanem hořečnatým.

2. Dražé

Dražé je možno získat tak, že se 0,100 g účinné látky smísí s pomocnými látkami, například stearanem hořečnatým, kukuřičným škrobem, arabskou gumou, šelakem, cukrem, glukózou, bílým voskem, karnaubovým voskem, parafinem a podobně.

3. Kapsle

Kapsle je možno získat tak, že se 0,100 g například derivátu č. 17 smísí s pomocnými látkami jako stearanem hořečnatým, kukuřičným škrobem nebo laktózou.

4. Injekční roztok

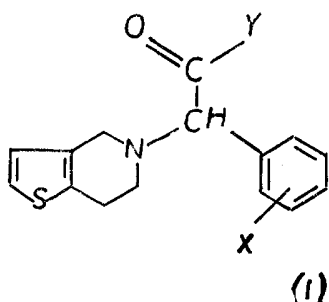
Injekční roztok je možno získat tak, že se 0,075 g účinné látky smísí s isotonickým roztokem tak, že výsledný objem je 3 ml.

5. Čípky

Čípky je možno získat tak, že se 0,100 g derivátu č. 21 smísí s polosyntetickými triglyceridy v množství, dostačujícím pro výrobu 1 čípku.

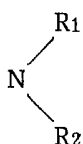
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů thieno[3,2-c]pyridinu obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu

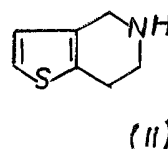


kde

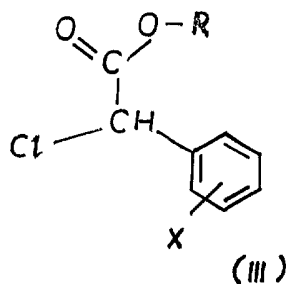
R₁ a R₂ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří tyto substituenty s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, zbytek pyrrolidinový, morfolinový, piperidinový nebo 4-benzylpiperazinový, a

X znamená atom vodíku, atom halogenu nebo methyl.

jakož i adičních solí těchto sloučenin s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, jakož i obou enantiomerů nebo jejich směsí, vyznačující se tím, že se kondenzuje 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin vzorce II



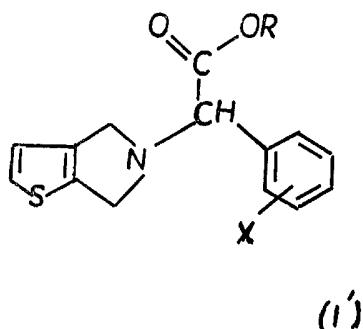
15

s α -chlorfenylacetátem obecného vzorce III

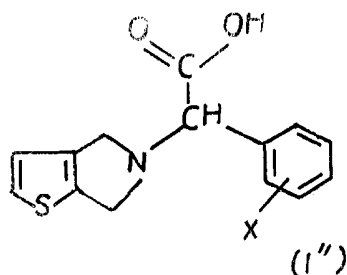
kde

R znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku a

X má svrchu uvedený význam, za vzniku esterů obecného vzorce I'

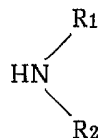


v nichž R a X mají svrchu uvedený význam, tyto estery se zmýdelní na kyselinu obecného vzorce I''



16

v níž X má svrchu uvedený význam, a tato kyselina se převede po případné aktivaci na amid obecného vzorce I působením aminu obecného vzorce



kde

R1 a R2 mají svrchu uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzace thienopyridinu vzorce II a esteru obecného vzorce III provádí za přítomnosti uhličitanu alkalického kovu v inertním rozpouštědle při teplotě 60 °C až teplotě varu rozpouštědla.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se zmýdelnění esteru obecného vzorce I', v němž R znamená methyl nebo ethyl, provádí působením hydroxidu alkalického kovu ve směsi vody a alkoholu při teplotě místnosti až teplotě varu rozpouštědla.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina obecného vzorce I'' aktivuje ethylchlormravenčanem za přítomnosti triethylaminu při teplotě -5 až 0 °C v inertním rozpouštědle, například chloroformu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kyselina obecného vzorce I'' aktivuje působením dicyklohexylkarbodiimidu.