



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 495/04  
A 61 K 31/44

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

635 844

21 Numéro de la demande: 844/79

73 Titulaire(s):  
Parcor, Paris (FR)

22 Date de dépôt: 29.01.1979

30 Priorité(s): 17.02.1978 FR 78 04561

72 Inventeur(s):  
Daniel Frehel, Toulouse (FR)  
Jean-Pierre Maffrand, Toulouse (FR)

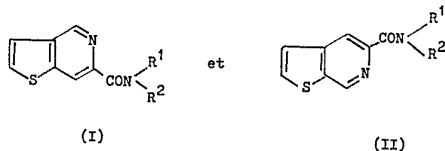
24 Brevet délivré le: 29.04.1983

45 Fascicule du brevet  
publié le: 29.04.1983

74 Mandataire:  
Scheidegger, Zwicky & Co., Zürich

54 Thiéno(3,2-c) et thiéno(2,3-c)pyridines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

57 Les nouvelles thiéno [3,2-c] et thiéno [2,3-c] pyridines répondent à l'une ou l'autre des formules

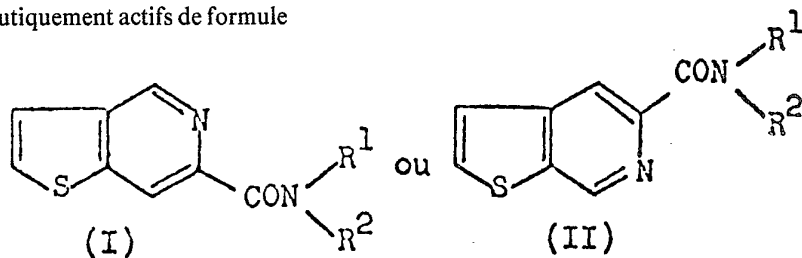


dans lesquelles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les significations définies dans la revendication 1.

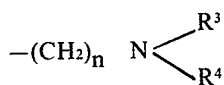
Ces nouveaux composés présentent notamment des activités sédative, anti-convulsivante et anti-inflammatoire qui les rendent précieux en thérapeutique.

## REVENDECATIONS

## 1. Composés thérapeutiquement actifs de formule



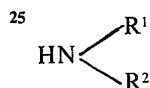
dans lesquelles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène; un groupe alcoyle; un groupe cycloalcoyle; un groupe alcényle; un groupe alcynyle; un groupe aryle ou aralcoyle éventuellement substitué sur un noyau phényle par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou trifluorométhyle; un groupe hétéroaryle ou hétéroaralcoyle; ou un groupe de formule



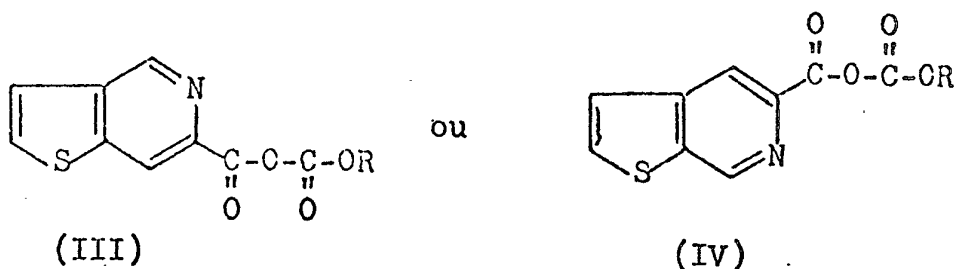
dans lequel n est 2 ou 3 et R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou bien forment, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle pouvant comporter un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, ce dernier pouvant porter un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> forment, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont ratta-

chés, un hétérocycle pouvant comporter, comme second hétéroatome, l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle inférieur, un radical benzyle ou un radical phényle, lui-même éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle; et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement

20 acceptables.  
2. Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule



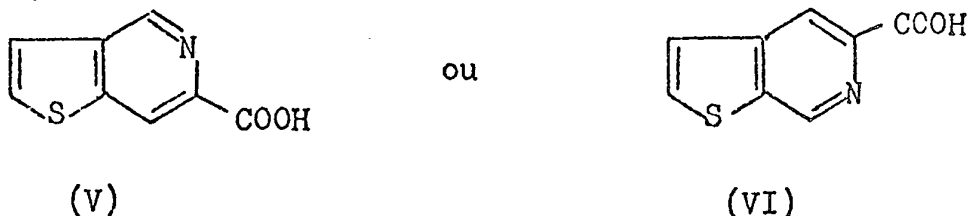
30 dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les mêmes significations que ci-dessus avec un anhydride mixte de formule (III) ou (IV) dans lequel R est un groupe alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>



obtenant ainsi respectivement les dérivés de formule (I) ou (II).

## 3. Procédé de préparation des composés I et II suivant la

45 revendication 1, caractérisé en ce qu'on condense, en présence de triéthylamine, des thienopyridines de formule (V) ou (VI)



avec un chloroformiate d'alcoyle de formule ClCOOR dans lequel R a la signification donnée précédemment, obtenant ainsi les composés de formule (III) ou (IV), que l'on fait réagir comme indiqué à la revendication 2.

4. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un solvant inerte à une température de -5 à +15°C.

5. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce

qu'on effectue la réaction dans un solvant inerte à une température de -5 à +15°C.

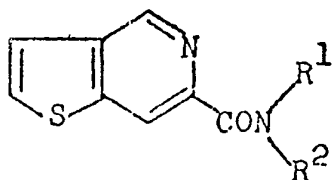
6. Composition thérapeutique présentant des activités sédatrice, anti-convulsivante et anti-inflammatoire, caractérisée en ce qu'elle contient, à titre de principe actif, un dérivé de formule (I) ou (II) suivant la revendication 1 ou un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un véhicule thérapeutiquement administrable.

7. Composition thérapeutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de doses unitaires.

8. Composition thérapeutique suivant la revendication 7, caractérisée en ce que chaque dose unitaire contient de 0,050 à 0,500 g de principe actif.

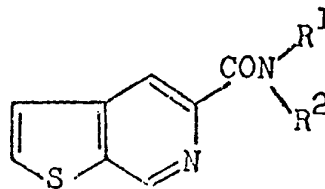
L'invention est relative à de nouvelles thiéno [3,2-c] et [2,3-c] pyridines thérapeutiquement actives, à un procédé pour les préparer et à une composition thérapeutique conte-

nant lesdites pyridines. Les nouveaux dérivés suivant l'invention répondent à l'une ou l'autre des formules suivantes:



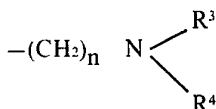
(I)

et



(II)

dans lesquelles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène; un groupe alcoyle; un groupe cycloalcoyle; un groupe alcényle; un groupe alcynyle; un groupe aryle ou aralcoyle, éventuellement substitué sur un noyau phényle par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, hydroxy ou trifluorométhyle; un groupe hétéroaryle ou hétéroaralcoyle; ou un groupe de formule



dans lequel n est 2 ou 3 et R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont indépendamment l'un de l'autre un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou bien forment, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle pouvant comporter un second hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, ce dernier pouvant porter un radical alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ou bien R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> forment, ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle pouvant comporter, comme second hétéroatome, l'oxygène, le soufre ou l'azote, ce dernier pouvant être substitué par un groupe alcoyle inférieur, un radical benzyle ou un radical phényle, lui-même éventuellement sub-

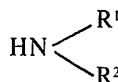
stitué par au moins un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle.

L'invention comprend aussi les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés.

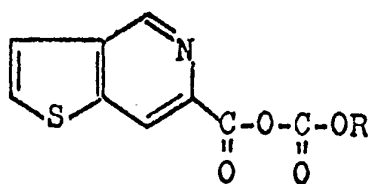
Lorsque R<sup>1</sup> et/ou R<sup>2</sup> représentent un groupe aralcoyle, celui-ci est notamment un groupe benzyle ou phénéthyle; lorsqu'ils représentent un groupe hétéroaralcoyle, celui-ci est notamment un groupe (pyridyl-3) méthyl ou un groupe (pyridyl-4) méthyle.

Par groupe alcoyle ou alcoxy inférieurs, on entend des groupes ayant de 1 à 6 atomes de carbone et notamment de 1 à 4 atomes de carbone.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) ou (II) ci-dessus, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule

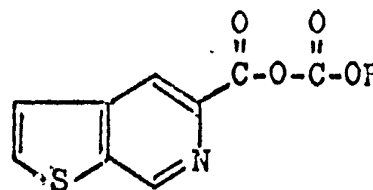


dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les mêmes significations que précédemment avec un anhydride mixte de formule (III) ou (IV) dans lequel R est un groupe alcoyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>



(III)

ou

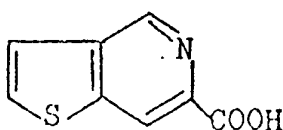


(IV)

obtenant ainsi respectivement les dérivés de formule (I) ou (II).

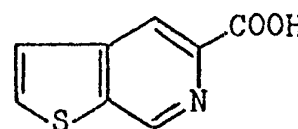
Les composés de départ (III) et (IV) peuvent eux-mêmes

être préparés par condensation, en présence de triéthylamine, de thiéno[3,2-c]pyridines de formule (V) ou (VI)



(V)

ou

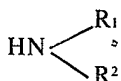


(VI)

avec un chloroformiate d'alcoyle de formule  $\text{ClCOOR}$  dans lequel R a la signification donnée précédemment.

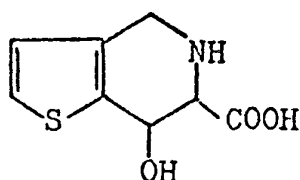
Les deux réactions sont de préférence effectuées successivement dans le même récipient: les anhydrides mixtes (III) et

(IV) sont d'abord préparés à des températures comprises entre  $-5$  et  $+15^\circ\text{C}$  au sein d'un solvant inerte, tel que le chloroforme ou le chlorure de méthylène; on ajoute ensuite, à la même température, l'amine



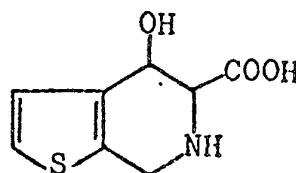
pure ou dissoute dans un solvant tel que le benzène, le toluène, le chloroforme ou le chlorure de méthylène, et on abandonne le mélange à température ambiante.

Les thiényopyridines (V) et (IV) utilisées comme matières premières peuvent être préparées par un procédé suivant lequel on fait réagir un composé de formule



(VII)

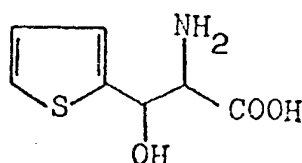
ou



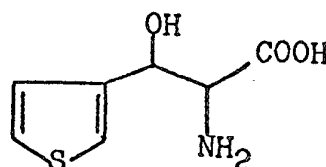
(VIII)

avec de l'acide nitreux, puis on déshydrate et élimine le groupe nitroso des composés obtenus par réaction avec un hydroxyde de métal alcalin et neutralisation subséquente.

Les composés de départ de formule (VII) ou (VIII) peuvent eux-mêmes être préparés par réaction d'un composé de formule



ou



avec du formaldéhyde en solution aqueuse, en présence d'un acide fort.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention.

#### Exemple 1

Méthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NHCH}_3$  - dérivé No 1

A une solution maintenue à  $10^\circ\text{C}$ , de 10 g (0,050 mole) de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de 5,6 g (0,057 mole) de triéthylamine, dans  $500\text{ cm}^3$  de chloroforme sec, on ajoute lentement, sous agitation vigoureuse, 6,2 g (0,057 mole) de chloroformiate d'éthyle. L'introduction terminée, on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 40 minutes, puis ajoute, goutte à goutte, une solution de 2 g (0,064 mole) de méthylamine dans  $50\text{ cm}^3$  de benzène. On abandonne à température ambiante pendant 4 heures, évapore à sec et reprend le résidu par de l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec.

Le résidu solide est recristallisé dans un mélange benzène-éther diisopropylique.

Cristaux rosâtres,  $F = 99^\circ\text{C}$ , rendement: 79%

#### Exemple 2

$\beta$ -diméthylaminoéthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $\text{NR}^1\text{R}^2 = \text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  - dérivé No 2

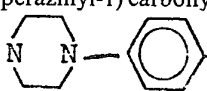
A une solution maintenue à  $10^\circ\text{C}$  de 10 g (0,056 mole) de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de 5,6 g (0,057 mole) de triéthylamine dans  $300\text{ cm}^3$  de chloroforme sec, on ajoute lentement, sous agitation vigoureuse, 6,2 g (0,057 mole) de

chloroformiate d'éthyle. L'introduction terminée, on poursuit à température ambiante pendant 40 minutes, puis ajoute, goutte à goutte, 5,4 g (0,061 mole) de  $\beta$ -diméthylaminoéthylamine. On abandonne à température ambiante pendant 3 heures 30, évapore à sec et reprend le résidu par de l'acide chlorhydrique N. La phase aqueuse acide est lavée avec de l'éther puis alcalinisée par de la soude 6N, et extraite avec du chlorure de méthylène. Les extraits chlorométhyléniques sont séchés sur sulfate de sodium sec et évaporés à sec. Le résidu huileux est purifié par l'intermédiaire de son dichlorhydrate.

Cristaux beiges,  $F = 170^\circ\text{C}$  (isopropanol-méthanol), rendement: 75%.

#### Exemple 3

(p-chlorophényl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

Formule (II):  $\text{NR}^1\text{R}^2 =$   - C1 dérivé No 3

A une solution, maintenue à  $10^\circ\text{C}$ , de 12 g (0,067 mole) de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de 6,9 g (0,068 mole) de triéthylamine dans  $250\text{ cm}^3$  de chloroforme sec, on ajoute lentement, sous agitation vigoureuse, 7,3 g (0,068 mole) de chloroformiate d'éthyle. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 50 minutes et ajoute, goutte à goutte, 13,2 g (0,067 mole) de p-chlorophényl pipérazine dissous dans  $50\text{ cm}^3$  de chloroforme. On abandonne à température ambiante pendant 5 heures, évapore à sec et reprend le résidu par du chlorure de méthylène. La phase chlorométhylénique est lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée, séchée sur sulfate de sodium sec et évaporée à sec. Les cristaux obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant acétate d'éthyle).

Cristaux blancs, F = 170°C (isopropanol-éther diisopropylique) rendement: 41%.

#### Exemple 4

Ethylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $NR^1R^2 = NHC_2H_5$  - dérivé No 4

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et d'éthylamine.

Cristaux beiges, F = 110°C (éther diisopropylique), rendement 87%.

#### Exemple 5

Isopropylaminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine  
Formule (II):  $NR^1R^2 = NHC_3H_7$  - dérivé No 5

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et d'isopropylamine.

Cristaux marron clair, F = 102°C (éther diisopropylique), rendement: 80%.

#### Exemple 6

n-butylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $NR^1R^2 = NHC_4H_9$  - dérivé No 6

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de n-butylamine. 25  
Chlorhydrate, cristaux jaune orangé, F = 104°C (acétonitrile), rendement: 55%.

#### Exemple 7

Octylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $NR^1R^2 = NHC_8H_{17}$  - dérivé No 7

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et d'octylamine.

Cristaux blancs, F = 63°C (éther diisopropylique), rendement: 54%.

#### Exemple 8

Diméthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $NR^1R^2 = N(CH_3)_2$  - dérivé No 8

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de diméthylamine.

Cristaux blancs, F = 93°C (éther diisopropylique), rendement: 55%.

#### Exemple 9


Diéthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine  
Formule (I):  $NR^1R^2 = N(C_2H_5)_2$  - dérivé No 9

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de diéthylamine.

Cristaux beiges, F = 119°C (éther diisopropylique), rendement: 80%.

#### Exemple 10

(pyrrolidinyl-1)carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   - dérivé No 10

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de pyrrolidine.

Cristaux blanchâtres, F = 105°C (éther diisopropylique), rendement: 52%.

#### Exemple 11

Pipéridinocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


Formule (I) =  $NR^1R^2 = N$   - dérivé No 11

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de pipéridine.

Poudre marron clair, F = 145°C (éther diisopropylique), rendement: 96%.

#### Exemple 12

Morpholinocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   - dérivé No 12

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de morpholine.

Cristaux blancs, F = 136°C (benzène-éther diisopropylique), rendement: 79%.

#### Exemple 13

Benzylaminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

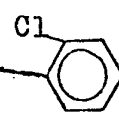
Formule (II):  $NR^1R^2 = NHCH_2C_6H_5$  - dérivé No 13

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de benzylamine.

Cristaux beiges, F = 113°C (isopropanol), rendement: 75%.

#### Exemple 14

o-chlorobenzylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2$   - dérivé No 14

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et d'o-chlorobenzylamine.

Poudre beige, F = 169°C (méthanol), rendement: 58%.

#### Exemple 15

Phénéthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2CH_2C_6H_5$  - dérivé No 15

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de phénéthylamine.

Cristaux beiges, F = 127°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 66%.

#### Exemple 16

Allylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2CH = CH_2$  - dérivé No 16

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et d'allylamine.

Oxalate, cristaux blancs, F = 131°C (acétate d'éthyle), rendement: 54%.

#### Exemple 17

Propargylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2C \equiv CH$  - dérivé No 17

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de propargylamine.

Cristaux rosâtres, F = 134°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 60%.

#### Exemple 18

$\beta$ -diéthylaminoéthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


Formule (I):  $NR^1R^2 = NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$  - dérivé No 18

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de  $\beta$ -diéthylaminoéthylamine.

Dichlorhydrate, cristaux beiges, F = 145°C (isopropanol-méthanol), rendement: 81%.

*Exemple 19*

$\beta$ -morpholinoéthylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NH(CH_2)_2$   - dérivé No 19

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de N-(aminoéthyl-2)-morpholine.

Cristaux blancs, F = 104°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 71%.

*Exemple 20*

$\gamma$ -diméthylaminopropylaminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


Formule (I):  $NR^1R^2 = NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$  - dérivé No 20

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de  $\gamma$ -diméthylaminopropylamine.

Dichlorhydrate, cristaux beiges, F = 146°C (éthanol), rendement: 77%.

*Exemple 21*

(pyridyl-4-méthyl)aminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

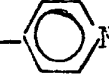
Formule (II):  $NR^1R^2 = NHCH_2$   - dérivé No 21

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de l'aminométhyl-4 pyridine.

Cristaux marron clair, F = 167°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 78%.

*Exemple 22*

(pyridyl-4 méthyl)aminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2$   - dérivé No 22

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de l'aminométhyl-4 pyridine.

Cristaux orangés, F = 146°C (acétate d'éthyle), rendement: 98%.

*Exemple 23*

(pyridyl-3 méthyl)aminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine


Formule (II):  $NR^1R^2 = NHCH_2$   - dérivé No 23

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de l'aminométhyl-3 pyridine.

Cristaux beiges, F = 143°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 73%.

*Exemple 24*

(pyridyl-3 méthyl)aminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

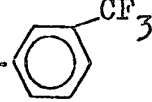
Formule (I):  $NR^1R^2 = NHCH_2$   - dérivé No 24

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de l'aminométhyl-3 pyridine.

Cristaux beiges, F = 137°C (acétate d'éthyle), rendement: 55%.

*Exemple 25*

(trifluorométhyl-3 phényl)aminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


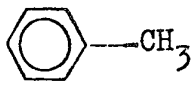
Formule (I):  $NR^1R^2 = NH$   - dérivé No 25

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de m-trifluorométhylaniline.

Cristaux blancs, F = 151°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 62%.

*Exemple 26*

(p-tolyl-4 pipérazinyl-1)carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


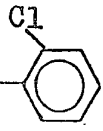
Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   -  - dérivé No 26

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de p-tolyl-1 pipérazine.

Cristaux beiges, F = 150°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 82%.

*Exemple 27*

(o-chlorophényl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


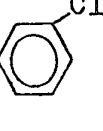
Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   -  - dérivé No 27

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de l'o-chlorophényl-1 pipérazine.

Cristaux beiges, F = 140°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 52%.

*Exemple 28*

(m-chlorophényl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine


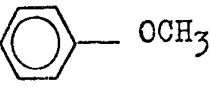
Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   -  - dérivé No 28

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de la m-chlorophényl-1 pipérazine.

Cristaux blancs, F = 157°C (acétate d'éthyle), rendement: 52%.

*Exemple 29*

(p-méthoxyphényl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

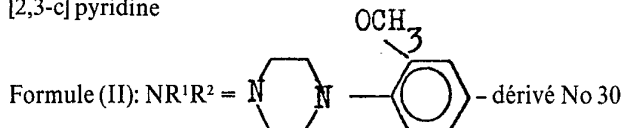
Formule (I):  $NR^1R^2 = N$   -  - dérivé No 29

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de la p-méthoxyphényl-1 pipérazine.

Cristaux blancs, F = 152°C (acétate d'éthyle-éther diisopropylique), rendement: 72%.

#### Exemple 30

(o-méthoxyphényl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine



Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de l'o-méthoxyphényl-1 pipérazine.

Cristaux beiges, F = 171°C (isopropanol) rendement: 62%.

#### Exemple 31

carbamoyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

Formule (I):  $NR^1R^2 = NH_2$  - dérivé No 31

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et d'ammoniac.

Cristaux blancs, F = 172°C (acétonitrile), rendement: 68%.

#### Exemple 32

Carbamoyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

Formule (II):  $NR^1R^2 = NH_2$  - dérivé No 32

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et d'ammoniac.

Cristaux blancs, F = 200°C (acétonitrile), rendement: 76%.

#### Exemple 33

phénéthylaminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

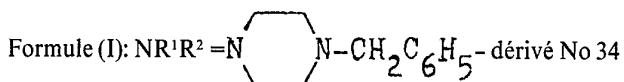
Formule (II):  $NR^1R^2 = NHCH_2CH_2C_6H_5$  - dérivé No 33

Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de phénéthylamine.

Cristaux beiges, F = 130°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 79%.

#### Exemple 34

(benzyl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

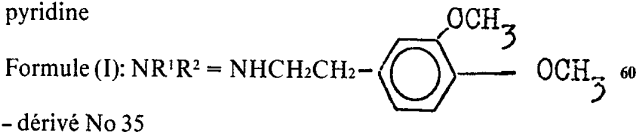


Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de benzyl-1 pipérazine.

Dichlorhydrate, cristaux blancs, F = 187°C (isopropanol-éthanol), rendement: 49%.

#### Exemple 35

(diméthoxy-3,4 phénéthyl aminocarbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine

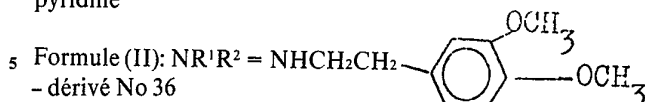


Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de (diméthoxy-3,4 phénéthyl)amine.

Cristaux blancs, F = 125°C (isopropanol-éther diisopropylique) rendement: 77%.

#### Exemple 36

(diméthoxy-3,4 phénéthyl)aminocarbonyl-5 thiéno [2,3-c] pyridine

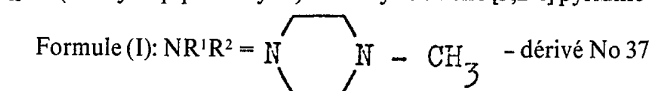


Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-5 thiéno [2,3-c] pyridine et de (diméthoxy-3,4 phénéthyl)-amine.

Cristaux blancs, F = 125°C (isopropanol-éther diisopropylique), rendement: 73%.

#### Exemple 37

(méthyl-4 pipérazinyl-1) carbonyl-6 thiéno [3,2-c] pyridine



20 Préparée selon le mode opératoire décrit à l'exemple 1 à partir de carboxy-6 thiéno [3,2-c] pyridine et de méthyl-1 pipérazine.

Maléate, poudre marron, F = 168°C (isopropanol), rendement: 83%.

Les résultats pharmacologiques et toxicologiques qui sont rapportés ci-dessous ont mis en évidence les propriétés des dérivés de l'invention tant sur le plan de la toxicité et de la tolérance que sur le plan de leurs activités, notamment sédati-

30 ve, anti-convulsivante et anti-inflammatoire. L'invention a donc encore pour objet une composition thérapeutique présentant en particulier des activités sédati-

#### I - Etude toxicologique

Les composés de l'invention bénéficient d'une excellente tolérance et d'une faible toxicité.

En ce qui concerne la toxicité aiguë, la  $DL_{50}/24$  H/kg de poids corporel, déterminée chez la souris selon la méthode de Miller et Tainter pour la voie orale est supérieure à 400 mg

45 pour tous les dérivés. Selon la même méthode, la  $DL_{50}/24$  H/kg de poids corporel déterminée par la voie intraveineuse est, par exemple, de 154 mg pour le dérivé No 1, de 89 mg pour le dérivé No 2, de 184 mg pour le dérivé No 10, de 130 mg pour le dérivé

50 No 11, de 350 mg pour le dérivé No 12, de 65 mg pour le dérivé No 18, de 90 mg pour le dérivé No 22, de 96 mg pour le dérivé No 24 et de 105 mg pour le dérivé No 31. En outre, les essais effectués sur la toxicité aiguë, chronique, sub-chronique et retardée, chez différentes espèces

#### II - Etude pharmacologique

##### 1. Action sédati-

##### A) Etude du comportement

Cette étude a été effectuée selon la méthode de Samuel 65 IRWIN (Ph. D. Animal and Clinical Pharmacology Technics in drug evaluation). Les dérivés de l'invention sont administrés par la voie orale à des souris à la dose de 100 mg/kg. Les animaux traités sont observés pendant les 4 heures qui sui-

vent l'administration du médicament. Leur comportement est étudié et on effectue en outre la mesure des différents paramètres physiologiques (température, vitesse cardiaque et respiratoire). On observe chez les animaux traités une nette diminution de l'activité motrice et du tonus musculaire ainsi qu'une baisse de l'état d'alerte et des réactions au bruit et à l'environnement.

### B) Action vis-à-vis des hypnotiques

Les composés de l'invention potentialisent de façon très

nette l'action des hypnotiques. En effet, administrés à différents lots de souris par la voie orale, à la dose de 100 mg/kg, trente minutes avant l'injection intrapéritonéale d'une dose infra-hypnotique de pentobarbital sodique, ils produisent par rapport aux animaux témoins non traités, une nette potentialisation de l'action du barbiturique.

En effet, le nombre de souris endormies, le temps moyen d'endormissement et la durée du sommeil sont nettement accrus dans les lots traités. Les résultats des composés les plus actifs sont rassemblés dans le Tableau I suivant.

Tableau I

Traitement	Pourcentage d'animaux endormis	Temps moyen d'endormissement	Durée moyenne du sommeil
O (lot témoin)	0	0	0
Dérivé 1	70	8 mn 30 s	1 h 30 mn
Dérivé 5	80	9 mn 15 s	1 h 45 mn
Dérivé 6	80	8 mn 40 s	1 h 48 mn
Dérivé 10	90	8 mn 25 s	1 h 35 mn
Dérivé 15	90	8 mn 10 s	1 h 50 mn
Dérivé 16	70	7 mn 50 s	1 h 42 mn
Dérivé 18	80	9 mn 45 s	1 h 38 mn
Dérivé 22	70	9 mn 20 s	1 h 45 mn
Dérivé 23	80	7 mn 55 s	1 h 50 mn
Dérivé 25	90	8 mn 10 s	1 h 38 mn
Dérivé 26	90	8 mn 50 s	1 h 35 mn
Dérivé 28	80	7 mn 45 s	1 h 40 mn
Dérivé 29	90	8 mn 15 s	1 h 47 mn

### 2. Action anti-convulsivante

Cette action a été étudiée vis-à-vis des électrochocs. L'application chez le rat d'une stimulation électrique supérieure au seuil électro-convulsivant provoque des convulsions expérimentales. On compare alors chez les animaux témoins et chez les animaux traités, à la fois la présence et la durée de chacune des phases convulsives et l'intensité de la crise dans son ensemble.

On établit des séries de 10 rats par produit à tester et on administre par la voie orale, à chaque animal, 100 mg/kg de ce produit.

De chaque côté de la base de la queue de chaque souris, une électrode est mise en place et 30 minutes après le traitement, l'animal placé dans une enceinte de verre reçoit pendant 50 millisecondes un courant sinusoïdal de 50 périodes/seconde de 120 volts.

Le passage du courant déclenche une crise convulsive dont chacune des phases (tonique, clonique, relâchement musculaire) est chronométrée. L'intensité de la crise est alors notée de 0 à 4 selon la présence de chacune des phases et leur durée. Les produits de l'invention sont testés comparativement au phénobarbital qui possède une action anti-convulsivante marquée (intensité de la crise = 2), alors que chez les animaux témoins non traités c'est l'intensité maxima de 4 qui est obtenue.

On détermine ainsi que tous les dérivés de l'invention produisent une protection importante vis-à-vis de l'électrochoc puisque les valeurs moyennes de l'intensité des crises à l'intérieur de chaque lot sont de 2,5 pour le dérivé No 1, 3 pour le dérivé No 4, 2,5 pour le dérivé No 5, 2,5 pour le dérivé No 9, 3 pour le dérivé No 13, 2,5 pour le dérivé No 19, 2,5 pour le dérivé No 25, 2,5 pour le dérivé No 30 et 2,5 pour le dérivé No 31.

### 3. Action anti-inflammatoire

a) Méthode de l'œdème localisé provoqué par la carragénine  
Une solution de carragénine (0,1 ml), à 1%, est injectée

dans les fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure droite du rat au temps 0. Les animaux du lot traité reçoivent en outre, par la voie orale, 100 mg par kg du dérivé à tester respectivement 1 heure avant, en même temps que l'injection de l'agent phlogogène, puis 1 heure et 2 heures et demi après. Les mesures qui sont effectuées à l'aide du micromètre de ROCH au temps 0, 1 heure, 2 heures, 3 heures et 5 heures après l'administration de la carragénine permettent de déterminer, en fonction du temps, le pourcentage d'activité anti-inflammatoire, par comparaison avec le lot témoin.

Les résultats concernant certains des dérivés de formule I ou II sont consignés dans le Tableau II suivant:

Tableau II

Dérivé No	Pourcentage d'activité anti-inflammatoire			
	1ère heure	2ème heure	3ème heure	5ème heure
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) Méthode de l'œdème généralisé à l'ovalbumine  
Une injection intrapéritonéale simultanée de 1 ml d'oval-



bumine et de 0,5 ml d'une solution aqueuse de bleu Evans à 1% est effectuée sur le rat. D'autre part, on administre per os aux animaux du lot traité 100 mg/kg du dérivé à tester une heure avant et en même temps que l'ovalbumine. L'intensité du phénomène ainsi provoqué est notée par un chiffre allant de 1 à 5 suivant la progression du syndrome inflammatoire. On détermine ainsi la moyenne de l'intensité œdémateuse et le pourcentage de diminution de la réaction œdémateuse par rapport au témoin, en fonction du temps.

Les pourcentages d'activité anti-inflammatoire obtenus à la 2ème heure et la 3ème heure après l'injection d'ovalbumine sont consignés dans le Tableau III suivant pour certains dérivés de l'invention.

Tableau III

Dérivé No	Pourcentage d'activité anti-inflammatoire	
	2ème heure	3ème heure
1	48	56
4	47	56
5	52	60
10	47	55
13	50	56
15	53	60
18	49	58
21	45	52
22	51	58
25	51	59
27	47	56
30	48	56
32	52	60

Les résultats de ces études mettent en évidence la faible toxicité et la bonne tolérance ainsi que les intéressantes propriétés sédative, anti-convulsivante et anti-inflammatoire des dérivés de l'invention qui les rendent très utiles en médecine humaine et vétérinaire.

La composition de l'invention peut être présentée, pour l'administration orale, sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés, capsules, gouttes et sirop. Elle peut aussi être présentée, pour l'administration rectale, sous forme de suppositoires et pour l'administration parentérale, sous forme de soluté injectable.

Chaque dose unitaire contient avantageusement de 0,050 g à 0,500 g de principe actif, les doses administrables journellement pouvant varier de 0,050 g à 1,50 g de principe actif selon l'âge du patient et l'affection traitée.

5 On donnera ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, quelques formulations pharmaceutiques de la composition de l'invention.

1 - Comprimés

10 Dérivé No 1 0,250 g  
Excipient: amidon de maïs, stéarate de magnésium, acide stéarique.

2 - Comprimés dragéifiés

Dérivé No 5 0,150 g  
15 Excipient: stéarate de magnésium, amidon de maïs, gomme arabique, gomme laque, sucre, glucose, cire blanche, cire de carnauba, lactose, huile de ricin, alcool, laque tartrazine aluminium.

3 - Capsules

20 Dérivé No 13 0,100 g  
Excipient: stéarate de magnésium, amidon de maïs, lactose.

4 - Suppositoires

Dérivé No 24 0,150 g  
Triglycérides semi-synthétiques q.s.p. 1 suppositoire.

25 5 - Soluté injectable

Dérivé No 31 0,100 g

Solvant isotonique q.s.p. 5 ml

Par leur action sédative et anti-convulsivante, les dérivés de l'invention réduisent les troubles du caractère et du comportement et facilitent les rapports avec l'entourage grâce à un meilleur équilibre psychique. Ils sont indiqués chez l'enfant et l'adulte dans les cas d'agressivité, irritabilité, instabilité, excitation et agitation psychomotrice ainsi que toutes les manifestations d'excitabilité.

35 Par leur action anti-inflammatoire, administrés en traitement court ou prolongé, ils interviennent efficacement dans la réaction inflammatoire pour contrôler l'œdème, l'hypersécrétion et l'exsudation au cours des différents stades de l'inflammation. Ils sont indiqués dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, les rhumatismes dégénératifs, les affections ab-articulaires, la goutte aiguë, en chirurgie réparatrice et plastique post-opératoire, en traumatologie, en otorhinolaryngologie.