



| | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO | 10 | A1 |
| | | 21 | 475701 | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | | |
| | | | 4.5.76 | | |

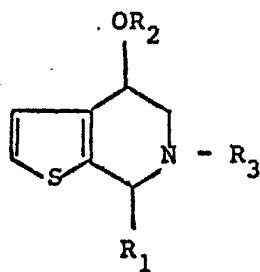
PATENTE DE INVENCION

P.- 62.704
N/Dossier
No. 128/76

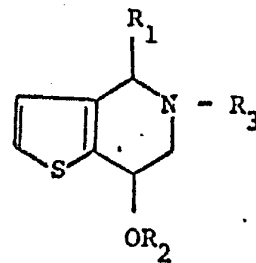
| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 75/17007 | 30.5.75 | Francia |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | A61K, C04D | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIENO-PIRIDINA" | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| PARCOR | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 60, Rue de Wattignies, 75579 París Cedex 12, Francia | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Jean-Pierre Maffrand | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | | |

1 El presente invento se refiere a un
 procedimiento de preparación de nuevos derivados de la tie-
 no-piridina utilizables en medicina humana y veterinaria.

5 Los nuevos compuestos preparados se-
 gún el invento responden a una u otra de las dos fórmulas
 siguientes:



(I)



(II)

15 en las cuales R_1 representa hidrógeno o un grupo alcoholo
 de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 representa hidrógeno o un
 grupo acilo o alcoholaminocarbonilo; y R_3 representa un gru-
 po alcoholo de 1 a 18 átomos de carbono, bencilo o aralcoholo
 eventualmente sustituidos por al menos un grupo éster,
 20 oxo o nitrilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi o ni-
 tro; un radical acilo eventualmente sustituido por al menos
 un átomo de halógeno o un grupo amino, alcoxi, fenoxi o pi-
 rrolidino; o un grupo sulfonilo, aminocarbonilo o aminotio-
 carbonilo.

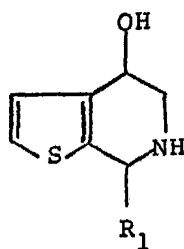
25 Para R_2 se citará principalmente hi-
 drógeno, el grupo acetilo y un grupo alcoholo inferior-car-
 bamoilo.

30 Para R_3 , se citará principalmente
 los grupos alcoholo inferior, nitrobencilo, clorobencilo,
 metoxibencilo, clorobenzoilo, trimetoxibenzoilo, pirrolidi-

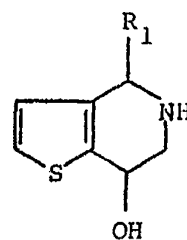
1 nacetilo, p-toluen-sulfonilo, fenilcarbamoilo, feniltiocar-
 bamoilo, oxo-3-butilo, alcoholo inferior-carbamoilo, fene-
 tilo, dicloro-acetilo, clorofenoxi-2-metil-2-propionilo y
 clorofenil-carbamoilo.

5 El invento comprende también la pre-
 paración de sales de adición con los ácidos minerales u or-
 gánicos y sales de amonio cuaternario de derivados de fórmu-
 la (I) y (II) cuando estos últimos son aminas.

10 El procedimiento de preparación de
 los compuestos de fórmula (I) y (II) según el invento está
 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la
 fórmula



(III)



(IV)

20 en las cuales R_1 es tal como se ha definido anteriormente
 con:

25 a) un derivado halogenado de la fórmu-
 mula Hal- R_3 en la cual R_3 es un grupo alcoholo de 1 a 18 -
 átomos de carbono, bencilo o aralcoholo eventualmente sus-
 tituídos por al menos un átomo de halógeno, o un grupo alco-
 xi o nitro; y Hal es un halógeno; o

30 b) un agente de acilación, tal como
 un cloruro o anhídrido de ácido, en el caso en el que R_3 es
 un radical acilo eventualmente sustituido por al menos un
 átomo de halógeno o un grupo amino, alcoxi, fenoxi o pirroli-

1 dino; o

c) un halogenuro de ácido sulfónico en el caso en el que R_3 es un grupo sulfonilo, o

5 d) un isocianato o isotiocianato en el caso en el que R_3 representa un grupo aminocarbonilo o aminotiocarbonilo; o

e) un éster, una cetona o un nitrilo α, β -insaturados en el caso en el que R_3 es un grupo alcoholilo o aralcoholilo sustituido por al menos un grupo éster, oxo o nitrilo respectivamente, obteniéndose así los derivados de fórmula (I) o (II), en las cuales R_2 es hidrógeno, y, si se desea, se hace reaccionar un derivado obtenido por una de las etapas a) a e) anteriores con:

15 f) un agente acilante de fórmula $ClCOR_4$ o $(R_4CO_2)O$ en las cuales R_4 es un radical alcoholilo, aralcoholilo o arilo para obtener un derivado de fórmula (I) o (II) en la cual R_2 es un grupo acilo; o

20 g) un isocianato de fórmula R_5NCO en la cual R_5 es un radical alcoholilo para obtener un derivado de fórmula (I) o (II) en las cuales R_2 es un radical alcoholilaminocarbonilo.

Los compuestos de partida de fórmula (III) y (IV) en las cuales R_1 es hidrógeno están descritos así como su preparación en la solicitud de patente francesa número 7424631 presentada el día 16 de Julio de 25 1.974 y los compuestos de fórmulas (III) y (IV) en las cuales R_1 es un grupo alcoholilo están descritos así como su preparación en la solicitud de patente francesa 7516635 presentada el 28 de Mayo de 1.975.

30 Se preparan las sales de adición

1 con ácidos y los derivados de amonio cuaternario de los de-
rivados de fórmula (I) y (II) por procedimientos clásicos
bien conocidos por los especialistas.

5 Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a modo de ilustración de la preparación de los
compuestos según el invento.

Ejemplo 1.

Hidroxi-7-p-nitrobencil-5-tetrahi-
dro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
10 (Derivado 1; modo operatorio a))

Se calienta durante una hora y me-
dia a reflujo una mezcla de 7 gramos (36,52 milimoles) de
clorhidrato de hidroxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-
piridina, 6,26 gramos (36,52 milimoles) de cloruro de p-ni-
15 trobencilo, 10,18 gramos de carbonato de potasio y 60 cm³
de etanol. Después de filtración de las sales minerales, el
filtrado se concentra bajo vacío. El residuo se disuelve
en cloroformo y la fase orgánica se lava con agua, se seca
sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo vacío.
20 El aceite obtenido se transforma en el clorhidrato que se re-
cristaliza en etanol del 80%. (P. de F. = 200-210° (con des-
composición), rendimiento : 52%).

Ejemplo 2.

Hidroxi-4-pirrolidinacetil-6-tetra-
hidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)piridina
25 (Derivado 2; modo operatorio b)).

A una mezcla vigorosamente agitada
de 12,35 gramos (64,5 milimoles) de clorhidrato de hidroxi-
-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, 13,7 gramos
30 de carbonato de sodio, 50 cm³ de agua y 150 cm³ de clorofor

1 mo, se añaden, gota a gota, con una solución de 7,3 gramos
(64,5 milimoles) de cloruro de cloroacetilo en 50 cm³ de clo
roformo. Después de agitación durante dos horas a la tempe-
ratura ambiente, la fase orgánica se decanta, se lava con
5 agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concen-
tra bajo vacío. El aceite residual se recrystaliza en éter
isopropílico. Los cristales obtenidos (P. de F. = 103° C-
rendimiento 72%) pueden ser recrystalizados en una mezcla
de isopropanol/éter isopropílico (P. de F. = 107°).

10 Se calienta tres horas a 100° una
mezcla de 9 gramos (39 milimoles) del producto precedente,
2,8 gramos (39 milimoles) de pirrolidina y 5,4 gramos de
carbonato de potasio en 50 cm³ de dimetilformamida. Después
de filtración de las sales minerales el filtrado se concen-
15 tra bajo vacío. El residuo se disuelve en cloruro de meti-
leno, y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre
sulfato de sodio, y se filtra y concentra bajo vacío. El
residuo cristalino se recrystaliza dos veces en acetato de
etilo (P. de F. 117°; rendimiento 42,5%).

20 Ejemplo 3.

p-clorobenzoil-6-hidroxi-4-tetrahi-
dro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina
(Derivado 3; modo operatorio b)).

A una mezcla vigorosamente agitada
25 de 4,77 gramos (25 milimoles) de clorhidrato de hidroxi-4-
-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, 5,3 gramos de
carbonato de sodio, 25 cm³ de cloroformo, se añaden, gota a
gota, una solución de 4,4 gramos (25 milimoles) de cloruro
de p-clorobenzoilo en 25 cm³ de cloroformo. Después de agi-
30 tación durante una hora a temperatura ambiente, la fase -

1 orgánica se decanta, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo vacío. El residuo se cristaliza en éter isopropílico, se filtra y se recristaliza en isopropanol. (P. de F. = 148° rendimiento 53%)

5 Ejemplo 4.

Hidroxi-4-p-toluensulfonil-6-tetra-
hidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridi-
na.

(Derivado 4; modo operatorio c)).

10 A una mezcla vigorosamente agitada de 30 gramos (0,156 moles) de clorhidrato de hidroxí-4-tetra
hidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)- piridina, 80 cm³ de una solu-
ción saturada de carbonato de potasio y 200 cm³ de clorofor-
mo se añaden, gota a gota, una solución de 29,8 gramos --
15 (0,156 moles) de cloruro de tosilo en 150 cm³ de cloroformo.
Después de agitación durante dos horas a temperatura ambien-
te, la fase orgánica se decanta, se lava con agua, se seca
sobre sulfato de sodio y se concentra bajo vacío. El resi-
duo se recristaliza en isopropanol (P. de F. = 130°; rendi-
20 miento 86%).

Ejemplo 5.

Hidroxi-4-N-fenilcarbamoil-6-tetra-
hidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridi-
na.

(Derivado 5; modo operatorio d)).

25 A una solución de 5,6 gramos (36,2 mi-
milimoles) de hidroxí-4-tetrahidro 4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-
-piridina en 40 cm³ de benceno se añaden, gota a gota, una
mezcla de 4,3 gramos (36,2 milimoles) de isocianato de feni-
30 lo en 10 ml de benceno. Después de agitación durante dos -

1 horas, a temperatura ambiente, el precipitado obtenido se filtra, se lava con éter, se seca bajo vacío. Por recristalización en etanol, se obtiene el producto deseado (P. de F. = 200°; rendimiento 65%).

5 Ejemplo 6.

Hidroxi-4-N-feniltiocarbamoil-6-tetrahi-
dro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina
(Derivado 6; modo operatorio d)).

10 A una solución de 5,8 g (37,4 milimoles) de hidroxí-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina en 60 cm³ de benceno y 30 cm³ de etanol del 95%, se añaden, gota a gota, una mezcla de 5,05 gramos (37,4 milimoles) de isotiocianato de fenilo en 20 cm³ de benceno. Después de agitación durante dos horas y media a temperatura ambiente,
15 el precipitado obtenido se filtra, y se lava con éter y se seca bajo vacío. (P. de F. = 168°; rendimiento 79%).

Ejemplo 7.

Hidroxi-7-(oxo-3-butil)-5-tetrahidro-
-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
(Derivado 7; modo operatorio e)).

20 Se agitan durante veinte horas a temperatura ambiente, una mezcla de 5,7 gramos (36,7 milimoles) de hidroxí-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina y 2,6 gramos (36,7 milimoles) de metil-vinil-cetona en 10
25 cm³ de éter etílico. Después de concentración bajo vacío, el aceite residual se transforma en clorhidrato que se recristaliza en etanol del 95% (P. de F. = 188-190°, rendimiento 65%).

Ejemplo 8.

Acetoxi-7-o-clorobencil-5-tetrahidro-
-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina

(Derivado 8; modo operatorio f)).

Se agita durante tres horas a temperatura ambiente una mezcla de 6,7 gramos (24 milimoles) de hidroxí-7-o-clorobencil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina, 14 cm³ de anhídrido acético y 40 cm³ de piridina seca. Se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco concentrado y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran bajo vacío. El aceite residual se transforma en clorhidrato que se recristaliza en una mezcla etanol-isopropanol (P. de F. = 155-165°; rendimiento 52,5%).

Ejemplo 9.

Metil-6-N-propilcarbamoiloxi-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina

(Derivado 9; modo operatorio g)).

Se calienta durante veintitrés horas a reflujo una mezcla de 6 gramos (35,4 milimoles) de hidroxí-4-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, 3,9 gramos (45,9 milimoles) de isocianato de propilo, 3 gramos de trietilamina y 50 cm³ de benceno. Se concentra bajo vacío y se disuelve el residuo en éter. La solución obtenida se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo vacío. El aceite residual se transforma en maleato (P. de F. = 167°; rendimiento 70,5%).

Por modos operatorios análogos a los descritos en los ejemplos anteriores se ha preparado los compuestos siguientes:

derivado 10: Hidroxí-4-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina, cristales blancos. P. de F.

- 1 = 94º.
- derivado 11: Dimetil-6,7-hidroxi-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-
-(2,3-c)-piridina, maleato, cristales de color
crema; P. de F. = 120º.
- 5 derivado 12: Acetoxi-4-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-
-c)-piridina: maleato; cristales de color crema
claro, P. de F. = 141º.
- derivado 13: Yoduro de acetoxi-4-dimetil-6,6-tetrahidro-4,5,
6,7-tieno-(2,3-c)-piridinio. Cristales blancos.
10 P. de F. = 260-262º.
- derivado 14: metil-6-N-metilcarbamoiloxi-4-tetrahidro-4,5,6,
7-tieno-(2,3-c)-piridina: maleato hemihidratado;
cristales blancos; P. de F. = 160º.
- derivado 15: N-etilcarbamoiloxi-4-metil-6-tetrahidro-4,5,6,
15 7-tieno-(2,3-c)-piridina; maleato hemihidratado.
Cristales blancos. P. de F. = 144º.
- derivado 16: hidroxi-4-(oxo-3-butil)-6-tetrahidro-4,5,6,7-
-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales de color cre
ma; P. de F. 90º.
- 20 derivado 17: acetoxi-4-beta.fenetil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tie
no-(2,3-c)-piridina, maleato; cristales blan
cos. P. de F. = 139º.
- derivado 18: acetoxi-4-o-clorobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-
-tieno-(2,3-c)-piridina; clorhidrato; cristales
25 grises, P. de F. = 145-150ºC.
- derivado 19: o-clorobencil-6-hidroxi-4-metil-7-tetrahidro-
-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; clorhidrato;
cristales blancos, P. de F. = 180-183º.
- 30 derivado 20: p-clorobencil-6-hidroxi-4-tetrahidro-4,5,6,7-
-tieno-(2,3-c)-piridina; maleato; cristales

- 1 blancos de color crema; P. de F. = 158°.
- derivado 21: acetoxi-4-p-metoxibencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; maleato; cristales blancos; P. de F. = 162°.
- 5 derivado 22: hidroxí-4-o-nitrobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno (2,3-c)-piridina; clorhidrato; cristales amarillos pálidos; P. de F. = 180° (descomposición)
- 10 derivado 23: hidroxí-4-metil-7-o-nitrobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; clorhidrato; cristales de color beige ; P. de F. = 195° (descomposición).
- 15 derivado 24: hidroxí-4-p-nitrobencil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; maleato; cristales amarillos pálidos; P. de F. = 175-177°.
- derivado 25: acetoxi-4-dicloroacetil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales blancos; P. de F. = 125°.
- 20 derivado 26: hidroxí-4-(trimetoxi-3,4,5-benzoil)-t-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; P. de F. = 158°.
- derivado 27: (p-clorofenoxi-2-metil-2-propionil)-6-hidroxí-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; producto de color crema; P. de F. = 127°.
- 25 derivado 28: (N-p-clorofenilcarbamoil)-6-hidroxí-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(2,3-c)-piridina; cristales beige; P. de F. = 170°.
- 30 derivado 29: hidroxí-7-metil-5-tetrahidro 4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina; maleato; cristales blancos; P. de F. = 145°.

1 derivado 30: o-clorobenzoil-5-hidroxi-7-tetrahydro-4,5,6,7-
-tieno-(3,2-c)-piridina; clorhidrato; producto
blanco; P. de F. = 195-215°.

5 derivado 31: hidroxi-7-o-nitrobencil-5-tetrahydro-4,5,6,7-
-tieno-(3,2-c)-piridina; cristales amarillos
pálidos; P. de F. = 125°.

Los resultados de los ensayos
toxicológicos y farmacológicos que se recogen más adelante
han puesto de manifiesto las interesantes actividades de los
10 derivados de fórmula (I) y (II), principalmente anti-infla-
matorias e inhibidoras de la aglomeración de las plaquetas.

ESTUDIO TOXICOLOGICO

Este estudio ha puesto de mani-
fiesto la débil toxicidad y la buena tolerancia de los deri-
15 vados de fórmulas (I) y (II). Como ejemplo, la DL 50/24 ho-
ras/kg de animal, determinada en el ratón según el método
de Miller y Tainter, por la vía intravenosa, es de 90 mg pa-
ra el derivado 1, de 225 mg para el derivado 2, de 260 mg
para el derivado 7, de 200 mg para el derivado 8, de 220 mg
20 para el derivado 9, de 340 mg para el derivado 10, de 220
mg para el derivado 11, de 260 mg para el derivado 12, de
280 mg para el derivado 14, de 270 mg para el derivado 15,
de 250 mg para el derivado 16, de 110 mg para el derivado
20, de 245 mg para el derivado 21, de 150 mg para el deriva-
25 do 24 y de 350 mg para el derivado 29.

ESTUDIO FARMACOLOGICO

Los ensayos farmacológicos han
mostrado que los derivados de fórmula (I) y (II) estaban do-
tados de propiedades anti-inflamatorias e inhibidoras de la
30 aglomeración de las plaquetas.

1° Acción anti-inflamatoriaa) Método del edema localizado
provocado por la carragenina

Una solución de carragenina (0,1 ml) al 1%, se inyecta en los flexores metatarsianos de la pata posterior derecha de ratas en el tiempo 0. Los animales del lote tratado reciben además, por vía oral, 100 mg/kg del derivado a ensayar respectivamente una hora antes, al mismo tiempo que la inyección del agente flogógeno, una hora y dos horas y media después. Las medidas que se efectúan con ayuda del micrómetro de ROCH en los tiempos 0, una hora, dos horas, tres horas y cinco horas después de la administración de la carragenina, permiten determinar, en función del tiempo, el porcentaje de actividad anti-inflamatoria. Los resultados se consignan en la Tabla I siguiente:

Tabla I

Porcentaje de actividad anti-inflamatoria

| <u>derivado</u> | <u>Después de 1 hora</u> | <u>Después de 2 horas</u> | <u>Después de 5 horas</u> |
|-----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 2 | 35 | 48 | 55 |
| 5 | 41 | 50 | 55 |
| 7 | 42 | 56 | 60 |
| 12 | 37 | 50 | 58 |
| 18 | 34 | 44 | 57 |
| 26 | 36 | 49 | 54 |
| 29 | 45 | 55 | 61 |

b) método del edema generalizado con ovoalbúmina

Una inyección intraperitoneal simultánea de 1 ml de ovoalbúmina y de 0,5 ml de una solu-

1 ción acuosa de azul Evans al 1% es efectuada en ratas. Por
 otra parte, se administra por vía oral a los animales del
 lote tratado 100 mg/kg del derivado a ensayar una hora an-
 tes y al mismo tiempo que la ovoalbúmina. La intensidad del
 5 fenómeno así provocado es anotada mediante una cifra que va
 de 1 a 5 según la progresión del síndrome inflamatorio. Las
 medidas se efectúan a la segunda hora y a la tercera hora.
 Se determina así la media de la intensidad edematosa y el
 porcentaje de disminución de la reacción edematosa. Los re-
 10 sultados se dan en la Tabla II siguiente:

Tabla II

Porcentaje de disminución

| | <u>Derivado</u> | <u>Segunda hora</u> | <u>Tercera hora</u> |
|----|-----------------|---------------------|---------------------|
| | 2 | 38 | 44 |
| 15 | 5 | 33 | 43 |
| | 7 | 41 | 52 |
| | 12 | 46 | 59 |
| | 18 | 42 | 58 |
| | 26 | 51 | 63 |
| 20 | 29 | 49 | 59 |

2º Acción inhibidora de la aglomera-
ción de las plaquetas

Un plasma de rata, preparado para
 25 contener 600.000 \pm 20.000 plaquetas por mm^3 es normalmente
 turbio. La adición de adenosín-difosfato provoca la aglome-
 ración de las plaquetas y por tanto un aumento de la trans-
 misión luminosa, fenómeno fácilmente medible con ayuda de
 un espectrofotómetro. Si el mismo ensayo se realiza con un
 30 plasma preparado a partir de sangre de un animal que ha reci

1 bido 100 mg/kg de un derivado dotado de un poder inhibidor
de la aglomeración de las plaquetas, dicha aglomeración no
se produce y el suero permanece turbio. La valoración tur-
bidimétrica efectuada mediante un espectrofotómetro permite
5 pues evaluar el poder inhibidor de la aglomeración de las
plaquetas de los derivados a ensayar.

Los ensayos efectuados con lotes
de cinco ratas (tres testigos; dos tratadas), han permitido
poner de manifiesto que los compuestos del invento produ-
10 cían un importante porcentaje de inhibición de aglomeración
de las plaquetas, siendo este porcentaje respectivamente de
92% para el derivado 4, de 89% para el derivado 5, de 86%
para el derivado 9, de 88% para el derivado 15, de 74% pa-
ra el derivado 18, de 93% para el derivado 22, de 84% para
15 el derivado 25, y de 88% para el derivado 29.

Los estudios toxicológicos y far-
macológicos que acaban de describirse han puesto de mani-
fiesto la buena tolerancia de los derivados de las fórmu-
las (I) y (II) así como sus interesantes acciones anti-in-
20 flamatoria e inhibidoras de la aglomeración de las plaque-
tas.

Estos compuestos pueden ser pre-
sentados, para administración oral, bajo forma de comprimi-
dos, comprimidos grageificados, cápsulas, gotas o jarabe.
25 También pueden presentarse para la administración rectal en
forma de supositorios y para la administración parenteral,
bajo forma de solución inyectable.

Cada dosis unitaria contiene ven-
turosamente de 0,025 a 0,500 gramos de principio activo,
30 pudiendo variar las dosis administrables diariamente desde

1 0,025 a 1 g de principio activo según la edad del paciente y la gravedad de la afección tratada.

A continuación se darán, en calidad de ejemplo no limitativos, algunas formulaciones farmacéuticas:

- 1 - COMPRIMIDOS

derivado nº 5 0,100 g
 almidón 0,025 g
 fécula de patatas 0,010 g
 10 talco 0,005 g
 estearato de magnesio 0,005 g

- 2 - COMPRIMIDOS GRAGEIFICADOS

15 NUCLEO) derivado nº 9 0,075 g
 (carbonato de calcio 0,010 g
) estearato de magnesio 0,010 g
 (talco 0,005 g
 20 ENVOLVENTE (goma adragente 0,003 g
) goma laca 0,002 g
 (colofonia 0,002 g
) glucosa 0,010 g
 (cera blanca 0,001 g

25 ENVOLVENTE (coccine nueva trazas
 TE (Cont)) azúcar c.s.p. 1 comprimido
 grageificado

- 3 - CAPSULAS

30 derivado nº 18 0,125 g
 talco 0,005 g

1 estearato de magnesio 0,005 g
 almidón 0,005 g

- 4 - JARABE

5 derivado nº 22 2,00 g
 excipiente azucarado y aro-
 matizado c.s.p. 100 ml

- 5 - SOLUCION INYECTABLE

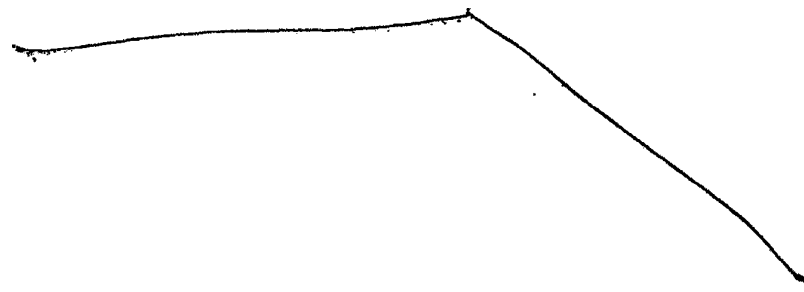
10 derivado nº 29 0,100 g
 solución isotónica 2 ml

15 Los derivados de fórmula (I) y
 (II) son utilizables con provecho en el tratamiento de dife-
 rentes estados inflamatorios. Están indicados en reumatis-
 mos inflamatorios crónicos, en los reumatismos degenerati-
 vos, en las afecciones ab-articulares, en otorrinolaringolo-
 gía, en estomatología, en cirugía post-operatoria, y en trau-
 matología.

20 Por su acción inhibidora de la
 aglomeración de las plaquetas son administrables a pacientes
 que sufren transtornos del sistema circulatorio cerebral y
 periférico.

25

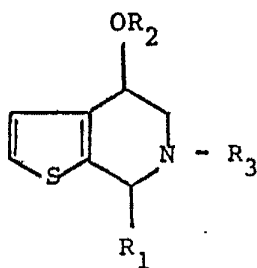
30



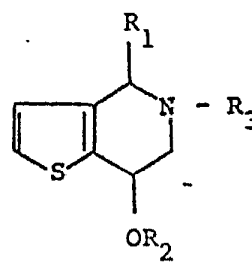
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de la tieno-piridina de fórmula

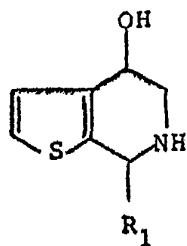


(I)

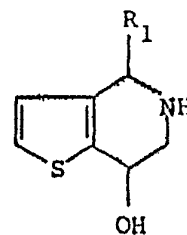


(II)

en las cuales R_1 representa hidrógeno o un grupo alcohol de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 representa hidrógeno o un grupo acilo o alcoholaminocarbonilo; y R_3 representa un grupo alcohol de 1 a 18 átomos de carbono, bencilo o aralcoholo, eventualmente sustituidos por al menos un grupo éster, oxo o nitrilo, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi o nitro; un radical acilo eventualmente sustituido por al menos un átomo de halógeno o un grupo amino, alcoxi, fenoxi; o pirrolidino; o un grupo sulfonilo, aminocarbonilo o aminotiocarbonilo; sus sales de adición con ácidos y sus sales de amonio cuaternario, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de las fórmulas



(III)



(IV)

en las cuales R_1 es tal como se ha definido anteriormente
 con: a) un derivado halogenado de la fórmula Hal- R_3 en la
 cual R_3 es un grupo alcoholo de 1 a 18 átomos de carbono,
 bencilo o aralcoholo eventualmente sustituidos por al me-
 nos un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi o nitro; y Hal
 es un halógeno; o b) un agente de acilación, tal como un
 cloruro o anhídrido de ácido, en el caso en el que R_3 es
 un radical acilo eventualmente sustituido por al menos un
 átomo de halógeno o un grupo amino, alcoxi, fenoxi o pirro-
 lidino; o c) un halogenuro de ácido sulfónico en el caso en
 el que R_3 es un grupo sulfonilo, o d) un isocianato o iso-
 tiocianato en el caso en el que R_3 representa un grupo ami-
 nocarbonilo o aminotiocarbonilo; o e) un éster, una cetona
 o un nitrilo alfa,beta-insaturado en el caso en el que R_3
 es un grupo alcoholo o aralcoholo sustituido por al menos
 un grupo éster, oxo o nitrilo respectivamente, obteniéndose
 así los derivados de fórmula (I) o (II), en las cuales
 R_2 es hidrógeno, y, si se desea, se hace reaccionar un de-
 rivado obtenido por una de las etapas a) a e) anteriores:
 con f) un agente acilante de fórmula $ClCOR_4$ o $(R_4CO_2)O$ en
 las cuales R_4 es un radical alcoholo, aralcoholo o arilo
 para obtener un derivado de fórmula (I) o (II) en la cual
 R_2 es un grupo acilo; o g) un isocianato de fórmula R_5NCO
 en la cual R_5 es un radical alcoholo para obtener un deri-

1 vado de fórmula (I) o (II) en las cuales R_2 es un radical
alcoholaminocarbonilo.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque se preparan derivados de las fórmulas
5 (I) y (II) en los cuales R_2 es elegido entre hidrógeno, el
grupo acetilo y el grupo alcohol inferior-carbamoilo.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a
o 2^a, caracterizado porque se preparan derivados de la fór-
mula (I) y (II) en las cuales R_3 se elige entre los grupos
10 alcohol inferior, nitrobenzilo, clorobenzilo, metoxibenci-
lo, clorobenzoilo, trimetoxibenzoilo, pirrolidín-acetilo,
p-toluen-sulfonilo, fenilcarbamoilo, feniltiocarbamoilo, -
oxo-3-butilo, alcohol inferior-carbamoilo, fenetilo, di-
cloroacetilo, clorofenoxi-2-metil-2-propionilo y clorofenil-
15 carbamoilo.

4^a.- Procedimiento de preparación de derivados
de la tieno-piridina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de veinte hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 04. MAY 1976

P.A.

Alberio de *[Signature]*
Por Poder.

25

[Signature]
30