

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 21	NUMERO 455023	12 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 14-1-77	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.838
880/76

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76/01637	22-1-76	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 495/04 A61K 31/44	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIENO- [3,2-c]-PIRIDINA".

71 SOLICITANTE (S)
PARCOR

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
40, Avenue George V, 75008 Paris, Francia.

72 INVENTOR (ES)
Daniel FREHEL y Jean-Pierre MAFFRAND

73 TITULAR (ES)

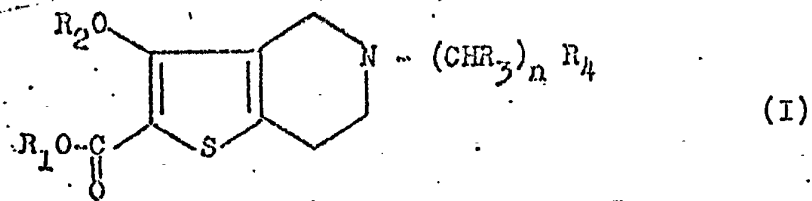
74 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

lfg

88C/76

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de tieno- $\overline{3,2-c}$ -piperidina.

La invención tiene por objeto un procedimiento para preparar compuestos que responden a la fórmula:



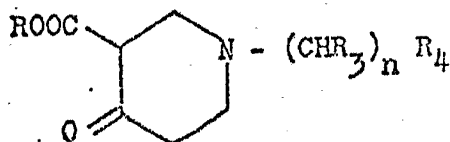
15

donde R_1 representa un radical alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 representa hidrógeno o un grupo acilo; R_3 representa hidrógeno o un grupo alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono; R_4 representa hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo fenilo o fenoxi eventualmente sustituido con al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo,

20

alcoholilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o trifluorometilo, y n es 0 ó un número entero de 1 a 15, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de piperidona de fórmula:

25

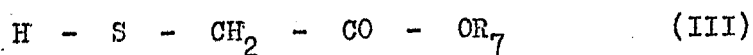


(II)

5

donde R representa un grupo alcoholo inferior, y R₃, R₄ y n tienen los significados antes citados, con un compuesto mercaptoacético de fórmula:

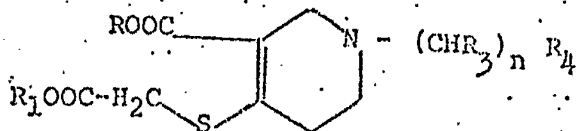
10



15

donde R₇ representa hidrógeno o el símbolo R₁, en una solución clorhídrica de un alcohol de fórmula R₁OH, teniendo R₁ el significado antes citado, obteniendo así un derivado de fórmula:

20



(IV)

25

se cicliza luego el derivado de fórmula IV, para obtener un derivado de fórmula (I) donde R_2 es hidrógeno, y si se desea se acila este último derivado, para obtener el derivado correspondiente de fórmula (I), donde R_2 es un grupo acilo.

5

La reacción del derivado de piperidona (II) con el compuesto mercaptoacético (III) se efectúa de preferencia a temperatura ambiente, con agitación de la solución de reacción.

10

En el derivado de piperidona de fórmula (II), R es de preferencia un grupo metilo o etilo.

15

La reacción de ciclización de los compuestos de fórmula (IV) se efectúa de preferencia en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como un alcohol de fórmula R_1OH ó dimetilformamida. Esta reacción conduce a compuestos de fórmula (I) en los que R_2 es hidrógeno, pudiendo ser fácilmente transformados estos últimos compuestos en derivados acilados ($R_2 =$ acilo) por tratamiento con el anhídrido de ácido o el cloruro de ácido correspondientes.

20

Las piperidonas-4 de fórmula (II) son derivados conocidos, cuya síntesis ha sido descrita en la bibliografía por:

25

S.M. Mc. ELVAIN, J. am. Chem. Soc., 1924, 46, 1721

S.M. Mc. ELVAIN y G. STORK, J. am. Chem. Soc., 1946, 68,
1049

G.M. KUETTEL y S.M. Mc. ELVAIN, J. am. Chem. Soc., 1931,
53, 2692

5 S. MOROSAWA, Bull. Chem. Soc. Japan, 1958, 31, 418

Los derivados piridínicos de fórmula (IV) son
compuestos químicos nuevos.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se
pueden preparar por procedimientos bien conocidos por los
10 especialistas.

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a
título de ilustración de la preparación de los compuestos
según la invención.

15 EJEMPLO 1 - Preparación de o-clorobencil-5-etoxicarbonil-
-2-hidroxi-3-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-
-piridina (derivado nº 1)

Modo de operación a) Se ponen 63,6 g (0,2 moles) de clor-
hidrato de o-clorobencil-1-metoxicarbonil-3-piperidona-4
20 en suspensión en 600 cm³ de etanol absoluto. Se enfría
hasta -10°C y se hace pasar una corriente de gas clorhídri-
co seco hasta que el medio de reacción se hace homogéneo.
Se añaden entonces 48 g (0,4 moles) de mercaptoacetato de
-etilo, y se continúa haciendo burbujear gas clorhídrico a
25 -10°C durante 4 horas.

Se abandona a temperatura ambiente durante 4 días y se evapora el disolvente bajo vacío. El residuo se alcaliniza con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, se neutraliza con ácido acético y se somete a extracción con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan. La o-clorobencil-1-etoxicarbonil-metiltio-4-metoxicarbonil-3-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, de fórmula (IV), así obtenida en forma de aceite se transforma en oxalato, que se recristaliza en isopropanol. p.f. = 162°C - Rend. 62 g (65%).

Se agita durante 10 h, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 38,4 g (0,1 moles) de la base (IV) antes liberada de su sal, en 400 cm³ de potasa etanólica 2N. La mezcla, una vez heterogénea, se concentra bajo vacío, se acidifica con ácido clorhídrico 2N, se hace alcalina con una solución de bicarbonato sódico al 5%, y se somete a extracción con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporan a sequedad. El residuo cristalino se recristaliza en ciclohexano: cristales de color amarillo pálido, p.f. = 106°C, rend. 32,4 g (92%). Clorhidrato: cristales blancos, p.f. = 201°C (isopropanol).

Modo de operación b) Se satura de gas clorhídrico seco una solución, enfriada a -10°C, de 6 g (0,019 moles) de clorhidrato de o-clorobencil-1-metoxicarbonil-3-piperido

na-4 en 150 cm³ de etanol absoluto. Se añaden 3,5 g (0,038 moles) de ácido mercaptoacético y se continúa haciendo pasar una ligera corriente de gas clorhídrico a -10°C durante 4 horas.

5 Tras abandono a temperatura ambiente durante 90 horas, se evapora a sequedad y se sigue el tratamiento como se ha indicado en el modo de operación a), para obtener 6,4 g (71%) de oxalato de o-clorobencil-1-etoxicarbonilmetiltio-4-metoxicarbonil-3-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, cuya ciclización se puede efectuar como se ha descrito en el
10 modo de operación a), o bien como sigue:

Se agita a temperatura ambiente, durante 12 horas, una mezcla de 7,5 g (0,019 moles) del producto de fórmula (IV), 3 g (0,021 moles) de carbonato de potasio anhidro, y 50 cm³ de dimetilformamida. Tras filtración de lo
15 insoluble, se vierte en 100 cm³ de ácido clorhídrico N y se somete a extracción con éter. La fase acuosa se alcaliniza por adición de bicarbonato de sodio sólido, y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos
20 clorometilénicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporan a sequedad. Los cristales amarillentos residuales se recristalizan en ciclohexano:
Rend.: 5,6 g (83%).

25

EJEMPLO 2 - Preparación de benzoil-5-etoxicarbonil-2-hidroxi-3-tetrahydro-4,5,6,7-tiono-(3,2-c)-piridina (derivado nº 2)

5 Se satura de gas clorhídrico una solución, enfriada a -10°C , de 12 g (0,046 moles) de benzoil-1-metoxicarbonil-3-piperidona-4 en 150 cm^3 de etanol absoluto. Se añaden 10,8 g (0,092 moles) de mercaptoacetato de etilo, y se continúa haciendo pasar una ligera corriente de gas clorhídrico a -10°C durante 5 horas. Tras abandono a temperatura ambiente durante 70 horas se evapora a sequedad, y se disuelve el residuo en éter. La fase orgánica se lava con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, y luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. La benzoil-etoxicarbonilmetiltio-4-metoxicarbonil-3-tetrahydro-1,2,5,6-piridina así obtenida en forma de aceite (rend. 100%) se utiliza directamente en la etapa siguiente:

10

15

Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas una solución de 4,9 g (0,0135 moles) del producto precedente en 50 cm^3 de potasa etanólica 2N. Se concentra bajo vacío, se acidifica el residuo por adición de ácido clorhídrico N, y se somete a extracción con éter. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan a sequedad. El residuo se cristaliza en ciclohexano: p.f. = 145°C - Rend. 4,4 g (98%).

20

25

EJEMPLO 3 - Preparación de acetoxi-3-o-clorobencil-5-etoxi
carbonil-2-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-pi
ridina (derivado n.º 3).

5 Se calienta a reflujo, bajo atmósfera de nitróge
no, durante una hora, una solución de 35,2 g (0,1 moles)
de o-clorobencil-5-etoxicarbonil-2-hidroxi-3-tetrahydro-
-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina en 200 cm³ de anhídrido
acético. Se evapora a sequedad, y luego se disuelve el re
siduo en éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca
10 con sulfato de sodio anhidro, se trata con carbón vegetal,
se filtra y se evapora bajo vacío. Los cristales de color
amarillo pálido obtenidos se recristalizan en ciclohexano:
p.f. = 110°C - Rend. 31,9 g (80%).

derivado n.º 4 Bencil-5-etoxicarbonil-2-hidroxi-3-tetrahi-
15 dro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
clorhidrato: cristales blancos - p.f. = 194°C (isopropanol),
preparado según el modo de operación a) del ejemplo 1 -
Rend. de ciclización: 78%.

Compuesto intermedio (IV): bencil-1-etoxicarbonilmetiltio-
20 -4-metoxicarbonil-3-tetrahydro-1,2,5,6-piridina, oxalato:
p.f. = 140°C (acetonitrilo). Rend. 60%.

derivado n.º 5 o-clorobencil-5-hidroxi-3-metoxicarbonil-2-
-tetrahydro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
25 cristales blancos - p.f. = 109°C (ciclohexano), preparada
según el modo de operación a) del ejemplo 1, tomando meta-

nol como disolvente en las diferentes operaciones - Rend. 92%.

Compuesto intermedio (IV): o-clorobencil-1-metoxicarbonil metiltio-4-metoxicarbonil-3-tetrahidro-1,2,5,6-piridina: aceite, Rend. 72%.

5

derivado nº 6 Etoxicarbonil-2-hidroxi-3-metil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina

cristales de color naranja: p.f. = 71°C (dimetilformamida)

preparada según el modo de operación a) del ejemplo 1 -

10

- Rend. de ciclización = 94%.

Compuesto intermedio (IV): etoxicarbonil-3-etoxicarbonilmetiltio-4-metil-1-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, oxalato: p.f. = 172°C (etanol). Rend. 65%.

derivado nº 7 Etoxicarbonil-2-hidroxi-3-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina

15

cristales de color crema, p.f. = 200°C - (dimetilformamida), preparada según el modo de operación a) del ejemplo 1. Rend. de ciclización: 96%.

Compuesto intermedio (IV): etoxicarbonil-3-etoxicarbonilmetiltio-4-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, clorhidrato: p.f. = 166°C (etanol), Rend. 70%.

20

derivado nº 8 Hidroxi-3-metoxicarbonil-2-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina

cristales de color beige, p.f. = 190°C (dimetilformamida), preparada según el modo de operación a) del ejemplo 1, to-

25

mando metanol como disolvente en las diferentes operaciones. Rend. de ciclización: 60%. Compuesto intermedio (IV): etoxicarbonil-3-metoxicarbonilmetiltio-4-tetrahidro-1,2,5,6-piridina: aceite, Rend. 69%.

5 derivado nº 9 Etoxicarbonil-2-hidroxi-3-fenetil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
cristales de color naranja, p.f. = 84°C (ciclohexano), preparada según el modo de operación a) del ejemplo 1, Rend. de ciclización: 91%.

10 Compuesto intermedio (IV): etoxicarbonil-3-etoxicarbonilmetiltio-4-fenetil-1-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, oxalato: p.f. = 148°C (etanol), Rend. 73%.

15 derivado nº 10 Butoxicarbonil-2-o-clorobencil-5-hidroxi-3-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
cristales blancos, p.f. = 93°C (ciclohexano), preparada según el modo de operación b) del ejemplo 1, Rend. de ciclización: 60%.

20 Compuesto intermedio (IV): butoxicarbonilmetiltio-4-o-clorobencil-1-metoxicarbonil-3-tetrahidro-1,2,5,6-piridina, aceite, Rend. 100%.

25 derivado nº 11 Dietoxicarbonil-2,5-hidroxi-3-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina
cristales blancos, p.f. = 88°C (ciclohexano), preparada según el modo de operación del ejemplo 2, Rend. de ciclización: 95%.

Compuesto intermedio (IV): dietoxicarbonil-1,3-etoxicarbo
nilmetiltio-4-tetrahidro-1,2,5,6-piridina: aceite, Rend.
90%.

5 Los resultados de los ensayos farmacológicos y
toxicológicos que se presentan a continuación ponen en evi
dencia las propiedades de los derivados preparados por el
procedimiento de la invención, sobre todo una débil toxicidad y una excelente tolerancia, así como actividades inhibidora de la agregación de plaquetas, antiinflamatoria y
10 sedante.

I - ESTUDIO TOXICOLOGICO

Los compuestos preparados por el procedimiento de la invención gozan de una excelente tolerancia y de débil toxicidad. Así, la DL 50/24 h/kg de animal, determinada en ratones según el método de Miller y Tainter, por vía oral, es superior a 300 mg para todos los derivados.

Además, los ensayos efectuados sobre la toxicidad aguda crónica, subcrónica y retardada, en diversas especies animales, no han puesto en evidencia ninguna reacción local ni general, ninguna perturbación en los controles biológicos efectuados regularmente, y ninguna anomalía en los exámenes microscópicos y macroscópicos en animales sacrificados y a los que se hizo la autopsia al final de
20
25 la experimentación.

II - ESTUDIO FARMACOLOGICO1º) Acción inhibidora de la agregación de plaquetas

5 En ratas de la cepa Wistar se efectúa una toma de sangre de la vena yugular. A partir de esta sangre tratada con citrato, y tras centrifugación, se reconstituye un plasma que contiene 600.000 ± 20.000 plaquetas por mm^3 , que servirá en todas las medidas de agregación.

a) Medida de la agregación de plaquetas con D.F.

10 Se ponen 0,4 ml de plasma en un tubo con silicona provisto de una barra imantada, también con silicona. El tubo se introduce en un agregómetro conectado a un aparato que permite registrar las variaciones de densidad óptica. Cuando la transmisión de la luz ha alcanzado un valor estable, se introducen en el tubo 0,5 ml de una solución que contiene 10 μM de D.F.A. (difosfato de adenosina).
15 La agregación de las plaquetas provoca entonces un aumento de la transmisión luminosa, seguido por una disminución consecuencia de la fase de desagregación.

20 La variación máxima de densidad óptica así determinada caracteriza la intensidad de la agregación.

b) Medida de la agregación de plaquetas con colágeno

25 La solución de D.F.A. se reemplaza por una solución de colágeno (extraído de tendones bovinos).

c) Resultados

Se utilizan diferentes lotes de 20 ratas, recibiendo cada lote un derivado a ensayar por vía oral, en dosis de 100 mg/kg. Los resultados obtenidos en el curso de estos 2 ensayos se presentan en la siguiente tabla I, que indica el tanto por ciento de inhibición de la agregación de plaquetas obtenido, en relación a un testigo, 3 h después del tratamiento.

TABLA I

Tanto por ciento de inhibición

<u>Tratamiento</u>	<u>D.F.A.</u>	<u>Colágeno</u>
derivado nº 1	61,2	90,2
derivado nº 2	62,8	94,6
derivado nº 3	62,4	92,9
derivado nº 4	64,8	95,2
derivado nº 5	64,4	96,7
derivado nº 6	63,8	93,2
derivado nº 7	62,5	95,6
derivado nº 8	62,1	94,3
derivado nº 9	64,5	93,8
derivado nº 10	63,6	90,2
derivado nº 11	62,1	91,00

2º) Acción antiinflamatoriaa) Método del edema localizado provocado por la carragenina

5 Una solución de carragenina (0,1 ml) al 1% se inyecta en los flexores metatarsianos de la pata posterior derecha de la rata, en el tiempo 0. Los animales del lote tratado reciben además, por vía oral, 100 mg por kg del derivado a ensayar, respectivamente, 1 hora antes, al mismo tiempo que la inyección del agente flogógeno, y luego 1 hora y 2 horas y media después. Las medidas que se efectúan con ayuda del micrómetro de ROCH, a los tiempos 0, 1 hora, 10 2 horas, 3 horas y 5 horas tras la administración de la carragenina, permiten determinar, en función del tiempo, el tanto por ciento de actividad antiinflamatoria por comparación con el lote testigo.

15

Los resultados se consignan en la tabla II siguiente:

20

25

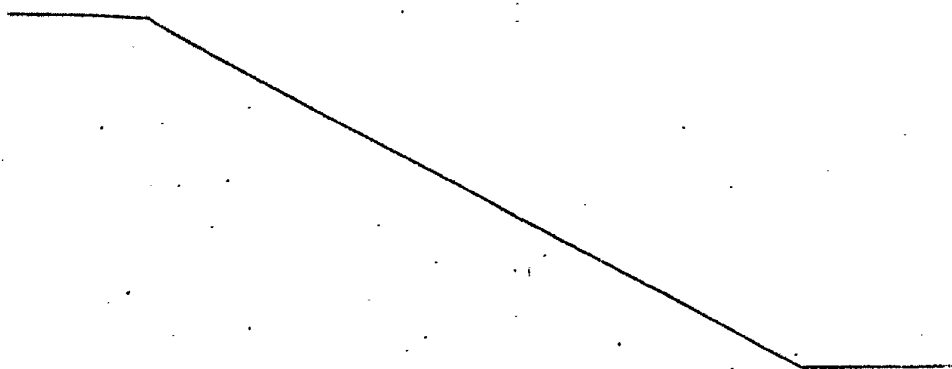


TABLA II

		Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria			
5	derivado n.º	1ª hora	2ª hora	3ª hora	5ª hora
	1	46	53	56	60
	2	42	48	50	53
	3	38	45	49	51
10	4	39	45	50	53
	5	41	47	51	55
	6	34	40	43	48
	7	36	41	45	52
	8	43	49	53	55
15	9	42	46	50	54
	10	37	42	48	51
	11	40	46	49	53

20 b) Método del edema generalizado con ovalbúmina
 Se efectúa sobre ratas una inyección intraperitoneal simultánea de 1 ml de ovalbúmina y 0,5 ml de una solución acuosa de azul Evans al 1%. Por otra parte, se administran por vía oral, a los animales del lote tratado,
 25 100 mg/kg del derivado a ensayar, una hora antes y al mis-

mo tiempo que la ovalbúmina. La intensidad del fenómeno así provocado se indica por una cifra que va de 1 a 5, siguiendo la progresión del síndrome inflamatorio. Se determina así la media de la intensidad edematosa y el tanto por ciento de disminución de la reacción edematosa, en relación al testigo, en función del tiempo.

Los tantos por ciento de actividad antiinflamatoria obtenidos en la 2ª hora y 3ª hora tras la inyección de ovalbúmina se consignan en la tabla III siguiente:

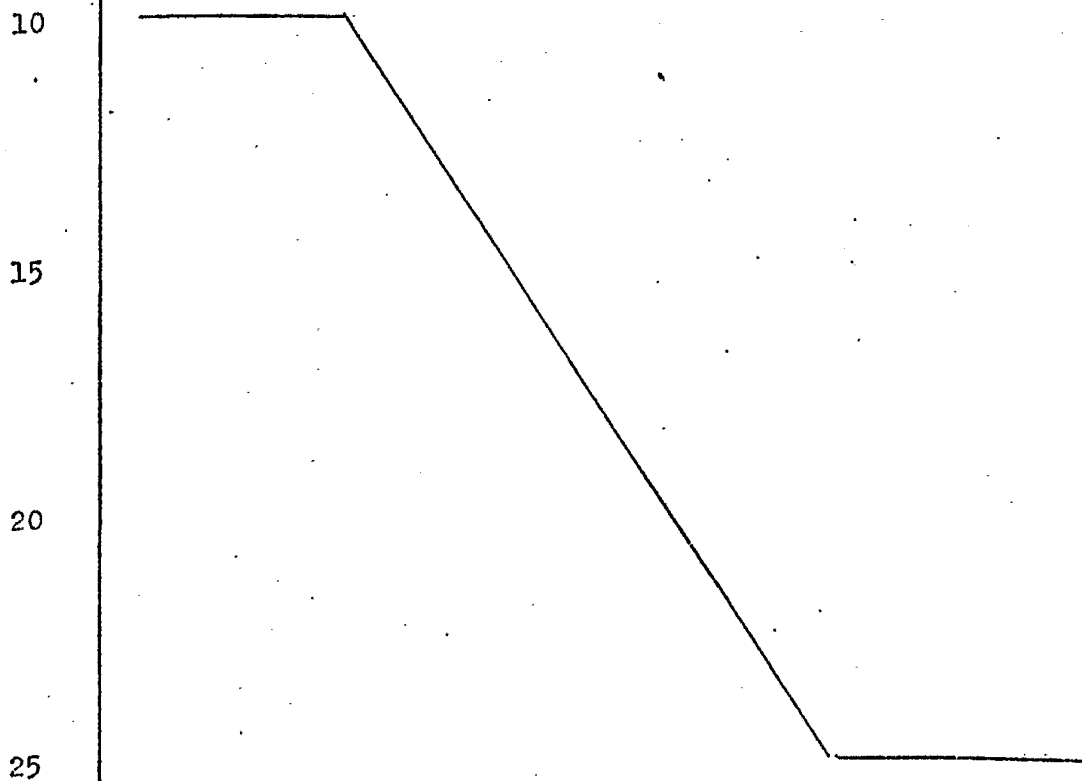


TABLA III

Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria.		
derivado nº	2ª hora	3ª hora
5		
	1	54
	2	49
	3	51
10	4	48
	5	47
	6	52
	7	50
	8	48
15	9	53
	10	50
	11	51

20 3ª) Acción sedante

La experimentación ha permitido poner en evidencia el efecto sedante de los compuestos de fórmula (I). Este estudio se ha efectuado según el método de Samuel Irwin [Tesis doctoral, Animal and Clinical Pharmacology Techniques in Drug Evaluation (Técnicas farmacológicas con anima

25

les y clínicas, en la evaluación de drogas)7.

Los derivados a ensayar se administran por entubación gástrica en dosis única de 50 mg/kg, a ratones.

5. La observación de su comportamiento, y el estudio de los diferentes parámetros fisiológicos registrados (temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria) ponen en evidencia, en todos los animales, una neta disminución de la actividad motriz y del tono muscular, así como una baja del estado de alerta y de las reacciones al ruido y al ambiente.

10 Los compuestos preparados por el procedimiento de la invención potencian además, de manera muy neta, el efecto de los hipnóticos. En efecto, administrados por vía oral a diferentes lotes de ratones, en dosis de 50 mg/kg, treinta minutos antes de la inyección intraperitoneal de una dosis infrahipnótica de pentobarbital sódico, producen, en comparación con los animales testigos, no tratados una neta potenciación del barbitúrico.

15 20 te:

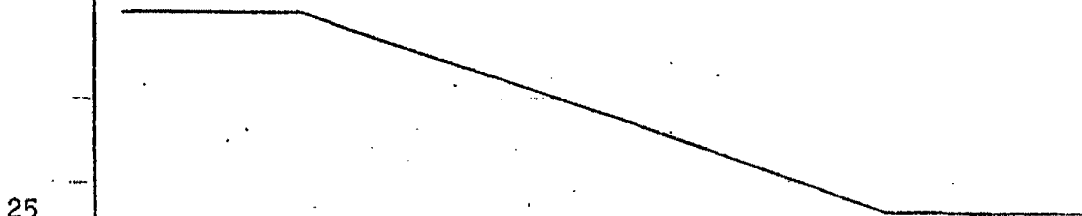


TABLA IV

5	Tratamiento	Tanto por ciento de animales dormidos	Tiempo medio de adormecimiento	Duración media del sueño
	0 (lote testigo)	0	0	0
	derivado 1	60	9 mn 15 s	1 h 45 mn
	derivado 2	60	7 mn 20 s	1 h 28 mn
10	derivado 3	80	9 mn 25 s	1 h 33 mn
	derivado 4	70	8 mn 40 s	1 h 36 mn
	derivado 5	70	7 mn 45 s	1 h 40 mn
	derivado 6	90	8 mn 30 s	1 h 57 mn
	derivado 7	90	9 mn 00 s	1 h 52 mn
15	derivado 8	80	7 mn 50 s	1 h 35 mn
	derivado 9	100	8 mn 10 s	1 h 52 mn
	derivado 10	90	8 mn 30 s	1 h 45 mn
	derivado 11	60	7 mn 50 s	1 h 34 mn

20

Los resultados de estos estudios ponen en evidencia la débil toxicidad y las interesantes propiedades inhibidora de la agregación de plaquetas, antiinflamatoria y sedante de los derivados preparados por el procedimiento de la invención, que los hacen muy útiles en medicina humana.

25

y veterinaria.

5 Los compuestos preparados por el procedimiento de la invención se pueden presentar, para administración oral, en forma de comprimidos, comprimidos en forma de grageas, cápsulas, gotas y jarabe. También se pueden presentar, para administración rectal, en forma de supositorios, y para administración parenteral en forma de soluto inyectable.

10 Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de 0,010 a 0,300 g de principio activo, pudiendo variar las dosis administrables a diario de 0,010 g a 0,900 g de principio activo, según la edad del paciente y la afección tratada.

15 Se darán a continuación, a título de ejemplos no limitativos, algunas formulaciones farmacéuticas de compuestos preparados por el procedimiento de la invención.

1/ comprimidos

20 derivado nº 1 0,100 g
excipiente: polivinilpirrolidona, almidón de maíz, estearato de magnesio, talco;

2/ comprimidos en forma de grageas

25 derivado nº 4 0,075 g
excipiente: ácido silícico, azúcar, lactosa, talco, estearato de magnesio, caolín, goma laca, colofán, almidón, azúcar, amarillo tertrazina;

3/ cápsulas

derivado nº 7 0,125 g

excipiente: estearato de magnesio, talco;

4/ ampollas inyectables

5 derivado nº 8 0,100 g

excipiente: disolvente isotónico, c.s. para 3 ml;

5/ supositorios

derivado nº 10. 0,080 g

excipiente: triglicéridos semisintéticos.

10 Los estudios toxicológico y farmacológico que se acaban de presentar han puesto en evidencia la buena tolerancia de los derivados preparados por el procedimiento de la invención, así como sus actividades inhibidora de la agregación de plaquetas, antiinflamatoria y sedente.

15 Los compuestos preparados por el procedimiento de la invención se pueden administrar, por tanto, con provecho, a título preventivo o curativo, en el tratamiento de las enfermedades que provocan una modificación patológica de la agregación de plaquetas, tales como las enfermedades tromboembólicas.

20 También se pueden administrar en el tratamiento de todos los estados inflamatorios, sea cual sea su etiología: reumatismos inflamatorios crónicos, reumatismos de generativos, afecciones abarticulares, afecciones inflamatorias de la esfera otorrinolaringológica, en traumatolo-

25

gía y en cirugía postoperatoria.

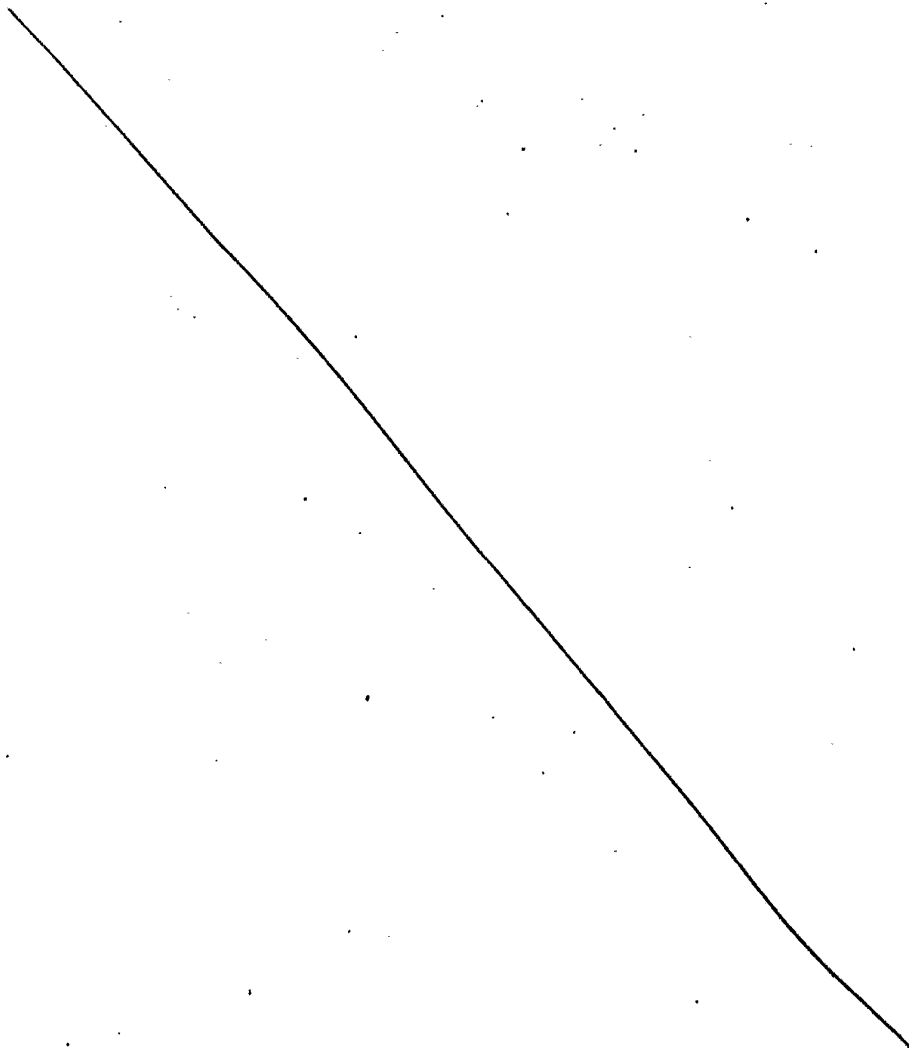
Además, por las propiedades sedantes, se prescriben con utilidad en el tratamiento de los síntomas que traducen una excitabilidad nerviosa exagerada, tales como la emotividad, el nerviosismo, la ansiedad, la irritabilidad, el insomnio, las migrañas, cefaleas, eretismo cardíaco, desórdenes neurovegetativos de la menopausia, y desórdenes de los hipertensos.

10

15

20

25

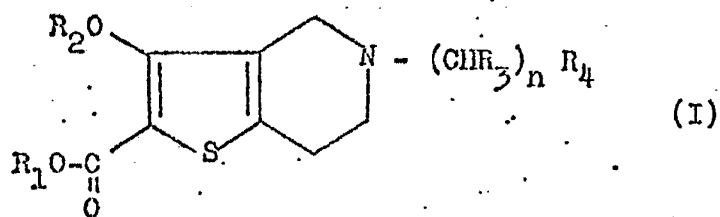


REIVINDICACIONES

5

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de
tieno-[3,2-c]-piridina de fórmula:

10



15

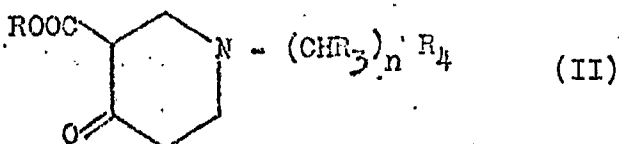
20

25

donde R_1 representa un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono; R_2 representa hidrógeno o un grupo acilo; R_3 representa hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono; R_4 representa hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alcóxicarbonilo o un grupo fenilo o fenoxi eventualmente sustituido con al menos un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, nitro, amino, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o trifluorometilo, y n es 0 ó un número entero

de 1 a 15; y sus sales de adición de ácidos farmacéutica-
mente aceptables, caracterizado porque se hace reaccionar
un derivado de piperidona de fórmula:

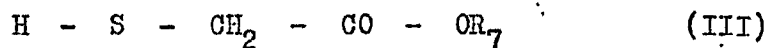
5



10

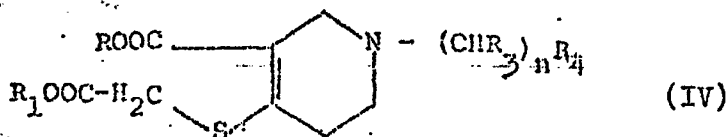
donde R representa un grupo alcohol inferior y R₃, R₄ y n
tienen los significados antes citados, con un compuesto
mercaptoacético de fórmula:

15



donde R₇ representa hidrógeno o el símbolo R₁, en una so-
lución clorhídrica de un alcohol de fórmula R₁OH, teniendo
R₁ el significado antes citado, obteniendo así un derivado
de fórmula:

20



25

5 luego se cicliza el derivado de fórmula IV para obtener un derivado de fórmula (I), donde R_2 es hidrógeno, y si se desea se acila este último derivado, para obtener el derivado correspondiente de fórmula (I) donde R_2 es un grupo acilo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción del derivado de piperidona con el compuesto mercaptoacético a temperatura ambiente, con agitación de la solución de reacción.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque en el derivado de piperidona R es un grupo metilo o etilo.

15 4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque se efectúa la ciclización por acción de una base en un disolvente orgánico.

20 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el disolvente orgánico es dimetilformamida o un alcohol de fórmula R_1OH , donde R_1 es según se ha definido en la reivindicación 1ª.

6ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIFENO - [3,2-c]-PIRIDINA.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

EPB.-

Madrid, 14.ENE.1977

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder