

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

Se ha concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO
476033
FECHA DE PRESENTACION
15. DIC. 1978

AT

5 MAR. 1979

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 77/38308	32 FECHA 19.12.77	33 PAIS Francia
--	----------------------	--------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C04D y A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENO [2,3-c]-Y-[3,2-c]-PIRIDINAS"

71 SOLICITANTE (S)

PARCOR

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

40, Avenue George V, 75008 París, Francia

72 INVENTOR (ES)

Daniel Frehel y Jean-Pierre Maffrand

73 TITULAR (ES)

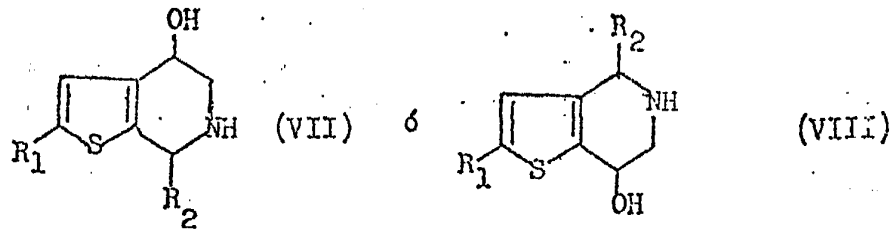
74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.513)

1

a) condensar un compuesto de la fórmula VII u VIII siguiente

5



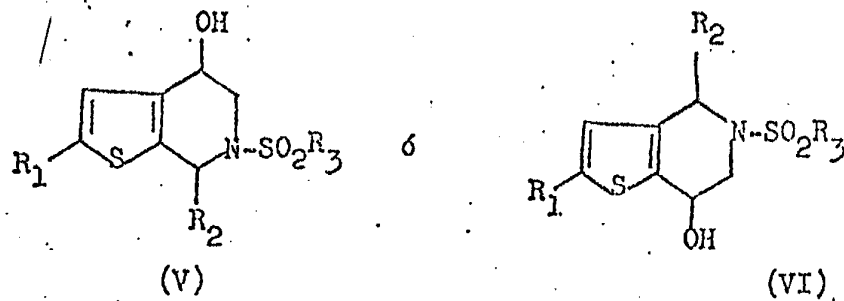
10

con un cloruro de sulfonilo de fórmula ClSO_2R_3 , en la que R_3 es un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior, en un sistema disolvente bifásico y en presencia de carbonato de sodio;

15

b) oxidar en un medio disolvente los alcoholes obtenidos, de fórmula V o VI siguientes

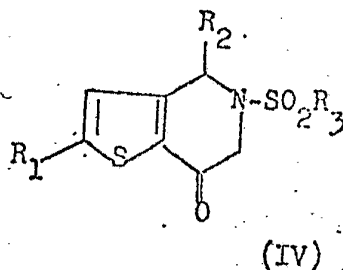
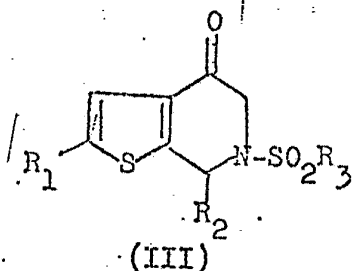
20



25

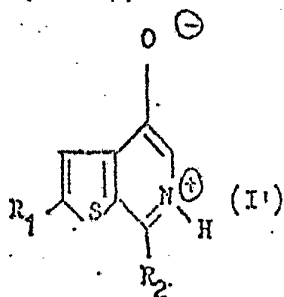
c) tratar las cetonas obtenidas de fórmulas III ó IV siguientes

23118

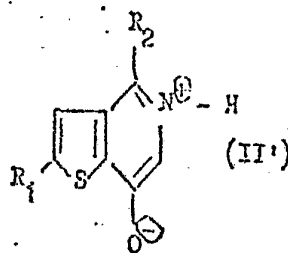


con un agente básico de fórmula RO^-M^+ , en la que R es un radical alcohilo alifático ramificado o no, y M^+ es un catión de un metal alcalino, en un alcohol de fórmula ROH como disolvente y a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, para obtener respectivamente los compuestos de fórmula I ó II.

Las fórmulas generales I y II pueden escribirse también en su forma de zwitterión:

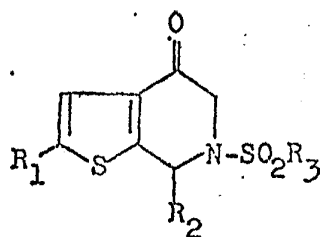


y

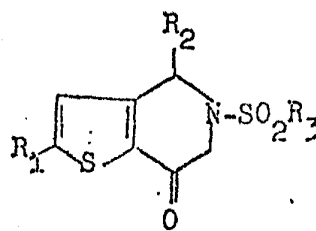


Los grupos R_1 y R_2 son particularmente grupos alcohilo inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metilo.

La etapa esencial del procedimiento de preparación descrito antes reside en el tratamiento con un agente básico de un derivado de fórmula (III) ó (IV) siguientes

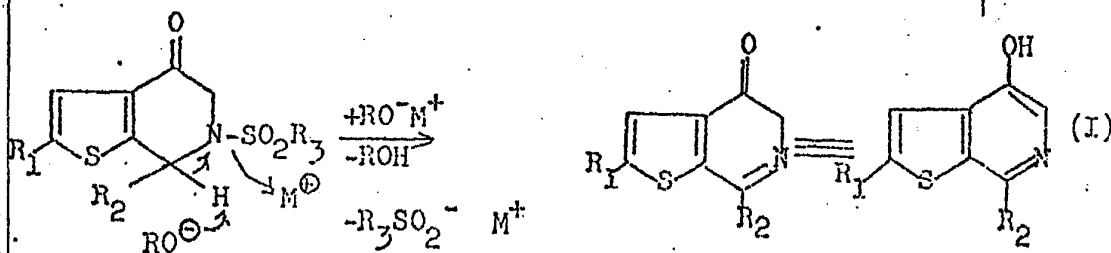


(III)



(IV)

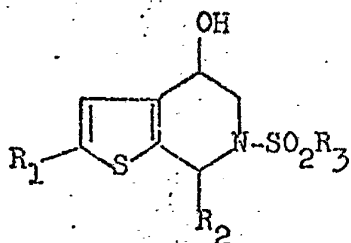
en las que R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente y R_3 es un radical alcohilo inferior, preferiblemente un grupo metilo, o un radical fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alcohilo inferior tal como metilo. La reacción consiste en eliminar un ácido sulfínico en forma de su sal $R_3SO_2^-M^+$, bajo la influencia de un alcoholato RO^-M^+ , según el esquema.



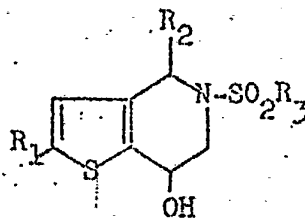
Igualmente, por tratamiento del compuesto de fórmula (IV) se obtiene el compuesto de fórmula II.

Esta reacción se efectúa por calentamiento a reflujo en un alcohol alifático ROH, de C1 a C5, ramificado o no, en presencia de su alcoholato de sodio o de potasio (RO^-Na^+ ó RO^-K^+). El empleo de terc-butolato de potasio en terc-butanol es particularmente ventajoso.

Los compuestos (III) y (IV) se obtienen por oxidación de los alcoholes (V) y (VI) correspondientes:



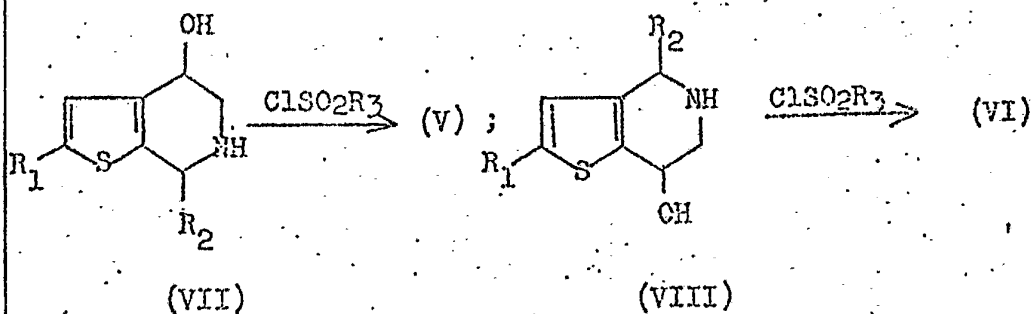
(V)



(VI)

La reacción se efectúa en acetona empleando una disolución de anhídrido crómico en ácido sulfúrico como agente oxidante.

Los alcoholes (V) y (VI) se preparan a su vez por condensación de las tetrahidro-4,5,6,7-tienopiridinas correspondientes (VII) y (VIII) con un cloruro de sulfonilo ClSO_2R_3 .



(VII)

(VIII)

La reacción se efectúa en el sistema bifásico agua-cloroformo en presencia de carbonato de sodio o de po-

1 tasio.

Los derivados (V) y (VI) para los que $R_1 = R_2 = H$ y $R_3 = p$ -tolilo se han citado ya en la bibliografía por J.P. Maffrand y F. Eloy, J. Het. Chem. 1976, 13, 1347.

5 Los productos de partida (VII) y (VIII) para los que $R_1 = H$ se describen en el artículo antes citado o en las patentes francesas de la misma sociedad solicitante N^o 2.278.337 y 2.313.055.

10 Se dará en el presente documento un ejemplo de preparación del derivado (VII) con $R_1 = CH_3$.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Preparación de hidroxí-4-metil-2-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{[2,3-c]}$ -piridina : VII : $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$.

15 En un matraz de fondo redondo provisto de un separador de agua (Dean-Stark) y de refrigerante, se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 30 g (0,237 moles) de metil-5-tiofeno-carboxaldehído-2, 27,4 g (0,261 moles) de aminoacetaldehído dimetilacetal en 250 cm³ de benceno. Se evapora hasta sequedad y se disuelve el residuo
20 en 250 cm³ de etanol. Se añaden en porciones 13,5 g (0,355 moles) de borohidruro de sodio y se deja una noche a temperatura ambiente. El exceso de borohidruro de sodio se destruye por adición de acetona, y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se toma de nuevo en agua y se somete
25 a extracción con cloruro de metileno. Los extractos orgá-

1 nicos se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan hasta
sequedad. El aceite residual obtenido se destila a presión
reducida. P. de eb.₂ = 127°C; rendimiento 90%. El N-(metil-
5 -5-tienil-2)metil-aminoacetaldehido-dimetilacetal así obte-
nido se calienta a 60°C durante 1 hora en 250 cm³ de ácido
clorhídrico 6N.

Se evapora hasta sequedad y el residuo se tritura
con acetona. Los cristales blancuzcos del clorhidrato bus-
cado se recristalizan en acetonitrilo. P. de f. 120°C; ren-
10 dimiento global 61%.

Ejemplo 1

Preparación de hidroxil-7-tieno- $\sqrt{3}$,2-c $\sqrt{7}$ -piridina:

derivado 1 (II): R₁ = R₂ = H.

15 a) Preparación de hidroxil-7-tosil-5-tetrahydro-
-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{3}$,2-c $\sqrt{7}$ -piridina. (VI): R₁ = R₂ = H; R₃ =
p-tolilo.

A una mezcla de 45 g (0,234 moles) de clorhidrato
de hidroxil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{3}$,2-c $\sqrt{7}$ -piridina, 100
cm³ de cloroformo y 150 cm³ de una disolución acuosa satu-
20 rada de carbonato de potasio, se le añade gota a gota, a
temperatura ambiente y bajo agitación mecánica vigorosa, una
disolución de 45 g (0,234 moles) de cloruro de p-toluensul-
fonilo en 250 cm³ de cloroformo y se sigue la agitación du-
rante 4 horas. Después de decantar, la fase de cloroformo
25 se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y

1 se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: tolueno-acetato de etilo 7-3) y recristalización en isopropanol. Cristales blancos. P. de f. 120°C; rendimiento 74%.

5 b) Preparación de oxo-7-tosil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{3,2-c}$ -piridina (IV): $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = p$ -tolilo.

Se añaden gota a gota con buena agitación y a temperatura ambiente 28,4 cm³ de reactivo de Jones (disolución 2,50 M de anhídrido crómico en ácido sulfúrico 8,35 N) a una disolución de 20,3 g (0,064 moles) de hidroxí-7-tosil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{3,2-c}$ -piridina preparada en a), en 250 cm³ de acetona. Se sigue la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtran las sales minerales precipitadas, se evapora hasta sequedad el filtrado y se toma de nuevo el residuo en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y después con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se recristaliza en benceno.

20 Cristales crema. P. de f. 174°C; rendimiento 79%.

c) Preparación de hidroxí-7-tieno- $\overline{3,2-c}$ -piridina. (II): $R_1 = R_2 = H$. Derivado 1.

Se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo atmósfera de nitrógeno, una disolución de 19,6 g (0,064 moles) de oxo-7-tosil-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{3,2-c}$ -piridina

25

23118

1 ((b) anterior), 28,6 g (0,255 moles) de terc-butylato de
potasio en 300 cm³ de terc-butanol. La evaporación a vacío
del disolvente deja un residuo que se toma de nuevo en áci-
do clorhídrico 2 N. La fase acuosa se somete a extracción
5 con éter, después se alcaliniza por adición de amoniaco con-
centrado y se evapora hasta sequedad. El residuo se somete
a extracción cuatro veces con acetato de etilo hirviendo.
Los extractos orgánicos se filtran sobre un lecho de síli-
ce y se evaporan hasta sequedad. El residuo sólido se recrís-
10 taliza en una mezcla de etanol-acetonitrilo.

Cristales grisáceos. P. de f. = 180°C; rendimiento 72%.

Ejemplo 2

Preparación de hidroxí-4-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina:

derivado 2, (I): R₁ = R₂ = H

15 a) Preparación de hidroxí-4-tosil-6-tetrahidro-
-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina. (V) R₁ = R₂ = H; R₃ = p-to-
lilo.

Este compuesto se prepara según el modo operato-
rio descrito en el ejemplo 1 a) a partir de clorhidrato de
20 hidroxí-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina.

Cristales beige. P. de f. = 130°C (isopropanol); rendimien-
to 86%.

b) Preparación de oxo-4-tosil-6-tetrahidro-4,5,6,-
7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (III) R₁ = R₂ = H, R₃ = p-tolilo.

25 Este compuesto se prepara según el modo operato-

1 rio descrito en el ejemplo 1 b) a partir del tosilato descrito en a) anteriormente.

Cristales blancos translúcidos. P. de f. = 172°C (benceno); rendimiento 98%.

5 c) Preparación de hidroxí-4-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina (I): $R_1 = R_2 = H$, derivado 2.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 c) a partir del tosilato descrito en b) anteriormente (rendimiento 78%).

10 Cristales blancos. P. de f. 206°C (etanol-ciclohexano).

Ejemplo 3

Preparación de hidroxí-4-metil-7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina: (I) derivado 3, $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$.

15 a) Preparación de hidroxí-4-metil-7-tosil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina. (V): $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = p$ -tolilo.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 a) a partir del clorhidrato de hidroxí-4-metil-7-tetrahydro-4,5,6,7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina.

20 Cristales blancuzcos. P. de f. 120°C (benceno-ciclohexano); rendimiento 96%.

b) Preparación de metil-7-oxo-4-tosil-6-tetrahydro-4,5,6,7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina. (III): $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = p$ -tolilo.

25

23118

1 Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 b) a partir del tosilato descrito en a) anteriormente. Cristales blancos. P. de f. 164 °C (benceno-acetona); rendimiento 90%.

5 c) Preparación de hidroxí-4-metil-7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (I): $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, derivado 3.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 c) a partir del tosilato descrito en b) anteriormente.

10 Cristales blancos. P. de f. 220°C (ciclohexano-etanol); rendimiento 50%.

Ejemplo 4

Preparación de hidroxí-4-metil-2-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (I), derivado 4; $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$.

15 a) Preparación de hidroxí-4-metil-2-tosil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (V); $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = p$ -tolilo.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 a) a partir del clorhidrato de hidroxí-4-metil-2-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (preparación preliminar).

20 Cristales blancos. P. de f. 132°C (benceno); rendimiento 48%.

b) Preparación de metil-2-oxo-4-tosil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\sqrt{2,3-c}$ -piridina (III): $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = p$ -tolilo.

1 Este compuesto se prepara según el método operativo descrito en el ejemplo 1 b) a partir del tosilato descrito en a) antes.

Cristales blanquecinos. P. de f. 124°C; rendimiento 83%.

5 c) Preparación de hidroxí-4-metil-2-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina (I): $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$, derivado 4.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 c) a partir del tosilato descrito en b) anteriormente.

10 Cristales grisáceos. P. de f. 220°C (etanol-acetonitrilo); rendimiento 36%.

Ejemplo 5

Preparación de hidroxí-4-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina: derivado 2

15 Este ejemplo es una variante del procedimiento de preparación del derivado 2 ilustrado en el ejemplo 2.

a) Preparación de hidroxí-4-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina. (V): $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$.

20 A una mezcla de 50 g (0,26 moles) de clorhidrato de hidroxí-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno- $\overline{2,3-c}$ -piridina, 200 cm³ de cloroformo y 100 cm³ de una disolución acuosa saturada de carbonato de potasio se le añade, gota a gota, a temperatura ambiente y con agitación mecánica vigorosa, una disolución de 30 g (0,26 moles) de cloruro de metanosulfonilo en 50 cm³ de cloroformo. Se continúa la agitación durante 2

23118

1 horas a temperatura ambiente. Después de decantarla, la fase de cloroformo se lava con ácido clorhídrico diluido, después con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación a vacío del disolvente deja cristales que se re-
5 cristalizan en metanol.

Cristales pardos claros. P. de f. 140°C (metanol; rendimiento 76%.

b) Preparación de mesil-6-oxo-4-tetrahidro-4,5,6,-
7-tieno- $\overline{[2,3-c]}$ -piridina (III): $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$.

10 Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 b) a partir del metanosulfonato descrito en a) anteriormente.

Cristales beige. P. de f. 120°C (isopropanol-acetato de vinilo); rendimiento 70%.

15 c) Preparación de hidroxil-4-tieno- $\overline{[2,3-c]}$ -piridina (I). $R_1 = R_2 = H$.

Este compuesto se prepara según el modo operativo descrito en el ejemplo 1 c) a partir del metanosulfonato descrito en b) anteriormente (rendimiento 80%).

20 Cristales blancos. P. de f. 206°C (etanol-ciclohexano).

Los resultados de los ensayos toxicológicos y farmacológicos que se dan más adelante han puesto de manifiesto las interesantes actividades de los derivados de fórmulas I y II, particularmente las antiinflamatorias.

1

I - Estudio toxicológico

5

Los compuestos de fórmulas I y II muestran una excelente tolerancia y una baja toxicidad. Así, la DL 50/24 h/kg de peso corporal del animal, determinada en el ratón según el método de Miller y Tainter, por vía oral, es superior a 800 mg para todos los derivados.

Por vía intravenosa, a modo de ejemplo, la DL 50 determinada en el ratón ha sido de 131 mg para el derivado 1.

10

Además, los ensayos efectuados sobre toxicidad aguda, crónica, subcrónica y retardada, en diversas especies animales, no han puesto de manifiesto ninguna reacción local ni general, ninguna perturbación en los controles biológicos efectuados regularmente, y ninguna anomalía en los exámenes microscópicos y macroscópicos en los animales sacrificados y sometidos a autopsia con fines de experimentación.

15

II - Estudio farmacológico

20

El estudio farmacológico se ha efectuado sobre la acción antiinflamatoria de los compuestos de fórmulas I y II. Esta acción se ha estudiado según 2 métodos:

a) Método del edema localizado provocado por carragenina.

25

Una disolución de carragenina al 1% (0,1 ml) se inyecta en los flexores metatarsianos de la pata posterior

1 derecha de la rata en el momento (tiempo) 0. Los animales
del lote tratado reciben además, por vía oral, 100 mg por
kg de peso corporal del derivado a ensayar, respectivamente
5 1 hora antes, al mismo tiempo que la inyección del agente
flogógeno, y después 1 hora y 2 horas y media después. Las
medidas, que se efectúan con ayuda del micrometro de ROCH
en el tiempo 0, 1 hora, 2 horas, 3 horas y 5 horas después
de la administración de la carragegina, permiten determinar,
10 en función del tiempo, el tanto por ciento de actividad anti-
inflamatoria, en comparación con el lote testigo.

Los resultados se indican en la Tabla I siguiente:

TABLA I

Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria

<u>Derivado nº</u>	<u>1ª hora</u>	<u>2ª hora</u>	<u>3ª hora</u>	<u>5ª hora</u>
15 1	43	46	48	49
2	40	45	49	49
3	42	48	52	51
4	45	49	50	52

b) Método del edema generalizado por ovoalbúmina.

20 Se efectúa sobre ratas una inyección intraperito-
neal simultánea de 1 ml de ovoalbúmina y 0,5 ml de una di-
solución acuosa de azul Evans al 1%. Por otro lado, se admi-
nistra por boca a los animales del lote tratado 100 mg/kg de
peso corporal del derivado a ensayar 1 hora antes y al mismo
25 tiempo que la ovoalbúmina. La intensidad del fenómeno así

1 provocado se indica por medio de una cifra que va 1 a 5
según la progresión del síndrome inflamatorio. Se determi-
na así la media de la intensidad edematosa y el tanto por
5 ciento de disminución de la reacción edematosa con relación
al testigo, en función del tiempo.

Los tantos por ciento de actividad antiinflamato-
ria obtenidos en la 2ª hora y en la 3ª hora después de la in-
yección de ovoalbúmina se indican en la Tabla II siguiente:

TABLA II

10 Tanto por ciento de actividad antiinflamatoria

<u>Derivado nº</u>	<u>2ª hora</u>	<u>3ª hora</u>
1	44	50
2	49	58
3	53	61
15 4	48	60

Los resultados de estos estudios ponen de mani-
fiesto la baja toxicidad y las interesantes propiedades
antiinflamatorias de los derivados de fórmulas I y II, que
los hacen muy útiles en medicina humana y veterinaria.

20 Los compuestos de fórmulas I y II pueden presen-
tarse, para su administración oral, en forma de comprimi-
dos, comprimidos grageados, cápsulas, gotas y jarabe. Puc-
den presentarse también, para administración rectal, en for-
ma de supositorios, y para administración parenteral en for-
25 ma de disolución inyectable.

1 Cada dosis unitaria contiene ventajosamente de
 0,010 g a 0,250 g de principio activo, pudiendo variar las
 dosis administrables diariamente de 0,010 g a 0,750 g de
 principio activo, según la edad del paciente y la afección
 5 tratada.

Se darán a continuación, como ejemplos no limita-
 tivos, algunas formulaciones farmacéuticas del medicamento
 de la invención:

1º - Comprimidos

10 Derivado nº 1 0,100 g
 excipiente: almidón de trigo, lactosa, goma ará-
 biga, sílice, estearato de magnesio.

2º - Comprimidos grageados

15 Derivado nº 4 0,075 g
 excipiente: talco, polivinilpirrolidona, esteara-
 to de magnesio, carbonato de calcio, goma laca, goma ará-
 biga, azúcar, óxido de titanio, glucosa, cera blanca, co-
 lofonia, cera carnaúba, lactosa, sacarosa, tartrazina ama-
 rilla, azul patentado.

3º - Cápsulas

20 Derivado nº 3 0,150 g
 excipiente: talco, almidón de maíz, ácido esteá-
 rico.

4º - Ampollas inyectables

25 Derivado nº 2 0,100 g

1

excipiente: disolvente isotónico, c.s.p. 5 ml.

5º - Supositorios

Derivado nº 4 0,100 g

excipiente: triglicéridos semisintéticos.

5

Los estudios toxicológicos y farmacológicos que se acaban de indicar han puesto de manifiesto la buena tolerancia de los derivados de fórmulas I y II, así como sus actividades antiinflamatorias importantes.

10

El medicamento que contiene como principio activo derivados de fórmulas I y II puede pues administrarse provechosamente a seres humanos en el tratamiento de todos los estados inflamatorios, sea cual fuera su etiología: reumatismos inflamatorios crónicos, reumatismos degenerativos, afecciones ab-articulares, afecciones inflamatorias del campo otorrinolaringológico, en traumatología, odontoestomatología, en cirugía post-operatoria y en ginecología.

15

20

25

23118

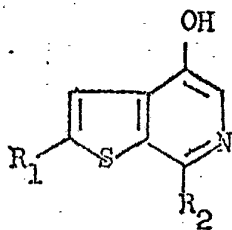
1

REIVINDICACIONES

5

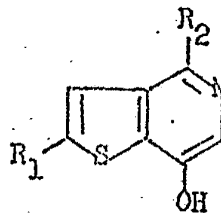
1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de tieno[2,3-c]- y -[3,2-c]-piridinas de fórmulas respectivas siguientes

10



(I)

y



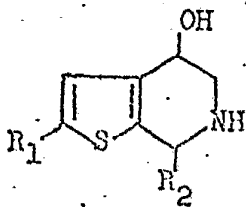
(II)

15

en las que R_1 y R_2 son idénticos o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, caracterizado por

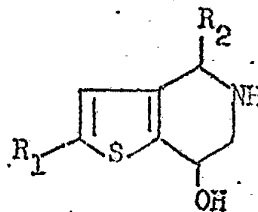
a) condensar un compuesto de fórmula VII u VIII siguiente

20



(VII)

y



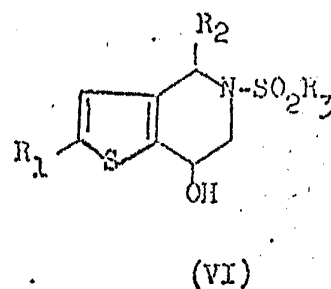
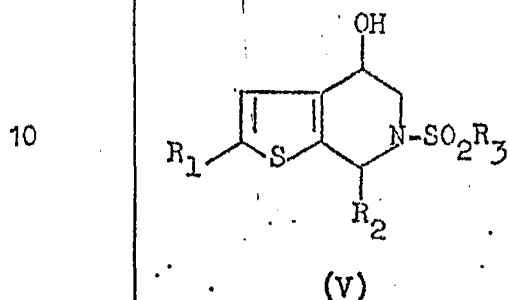
(VIII)

25

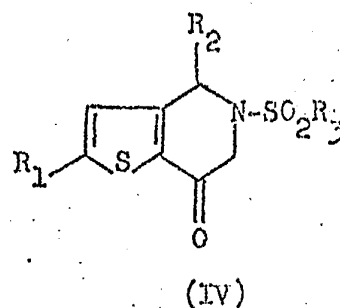
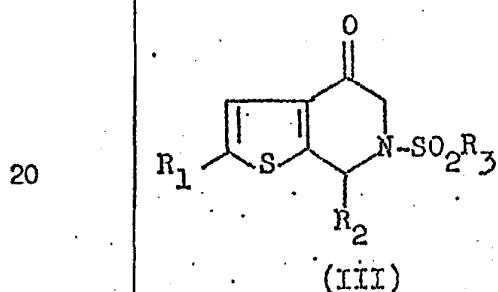
23118

1 con un cloruro de sulfonilo de fórmula ClSO_2R_3 , en la que
 2 R_3 es un radical alcohilo inferior o un radical fenilo even-
 3 tualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo
 4 alcohilo inferior, en un sistema disolvente bifásico y en
 5 presencia de carbonato de sodio,

b) oxidar en un medio disolvente los alcoholes obtenidos
 de fórmula V o VI siguientes:



15 c) tratar las cetonas obtenidas de fórmula III o IV siguien-
 tes:



25 con un agente básico de fórmula RO^-M^+ , en la que R es un
 radical alcohilo alifático ramificado o no, y M^+ es un ca-

1 tión de un metal alcalino, en un alcohol de fórmula ROH
como disolvente y a la temperatura de reflujo de la mezcla
de reacción, para obtener respectivamente los compuestos de
fórmula I ó II.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el sistema bifásico de la etapa a) es
una mezcla de agua-cloroforno.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el agente oxidante empleado en la eta-
pa b) es una disolución de anhídrido crómico en ácido sul-
fúrico y el medio disolvente es acetona.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque el agente básico empleado es un alco-
holato de sodio o de potasio de C₁ a C₅, tal como el terc-
-butilato de potasio, y el alcohol ROH es alcohol terc-bu-
tílico.

5ª.- Un procedimiento de preparación de derivados
de tieno[2,3-c]-y-[3,2-c]-piridinas.

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

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

Madrid, 15.DIC.1978

P.A.

25

23118

VAL

Alberio de Izaburo
Por Poder,

