

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES

11  
21

NUMERO

478.502

10 A1

12

FECHA DE PRESENTACION

9-3-79

Concedido el Registro de acuerdo con los artículos 17 y 18 de la Ley de Patentes de 1960, en virtud del consentimiento del titular de la memoria adjunta.

## PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO		22 FECHA	23 PAIS
885.252 970.732		10-3-78 21-12-78	ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 491/14, 495/14 A61K 31/28, 31/45, 31/435	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
64 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-(PIRIDOTIENOPI-RAZOL) AMIDAS.			
71 SOLICITANTE (S) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Wilmington, Delaware 19898 ESTADOS UNIDOS.			
72 INVENTOR (ES) EDWARD CHARLES HERMANN y JOEL GAYTON WHITNEY, ambos de nacionalidad estadounidense.			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.			

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Ciertas N-(piridotienopirazol)amidas, tales como la 2,2-dietil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]butanamida, son útiles para la profilaxis y terapia de las enfermedades causadas por rinovirus.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una clase de nuevos compuestos y al uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades de los mamíferos causadas por rinovirus.

10

A diferencia de otros muchos agentes infecciosos, los virus son parásitos intracelulares, cuyas funciones implican necesariamente a los procesos metabólicos de la célula invadida. Por esta razón, los agentes que inhiben o matan a los virus, probablemente también producen daños a la célula huésped. Por lo tanto, la puesta a punto de agentes antivíricos eficaces presenta todavía más dificultades que la búsqueda de drogas para combatir las enfermedades causadas por otros microorganismos.

15

20

En el transcurso de muchos años, se han evaluado miles de compuestos en la búsqueda de agentes efectivos. Muy pocos compuestos alcanzan la fase de ensayo clínico y de éstos, solamente un pequeño número han sido desarrollados comercialmente. Uno de los mejor conocidos de estos agentes es el hidrocioruro de 1-aminoadamantano, que ha resultado ser eficaz para la profilaxis y el tratamiento sin-

25

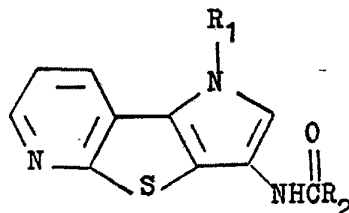
1 tomático de enfermedades causadas por cepas del virus de  
la gripe A. La idoxuridina y el adenin-arabinósido son efi-  
caces para el tratamiento tópico de la queratitis de herpes  
simplex. Se ha hallado que la metisazona es eficaz para la  
5 prevención de la viruela; sin embargo, no es ampliamente  
utilizada debido a la eliminación prácticamente completa  
de la viruela mediante la inoculación de vacunas.

En la actualidad, existe evidentemente una gran nece-  
sidad de un compuesto que sea eficaz contra los rinovirus  
10 que son los agentes causantes de la mayoría de los resfria-  
dos comunes. Esta necesidad es de importancia crítica para  
los ancianos y enfermos crónicos para los cuales las infec-  
ciones por rinovirus frecuentemente pueden ser peligrosas.  
Además, el absentismo y la reducida capacidad para traba-  
15 jar eficazmente, ocasionados por el resfriado común en el  
hombre, representan un desperdicio astronómico de recursos.  
Por lo tanto, la necesidad de la sociedad moderna de un  
agente que sea eficaz contra los rinovirus es de importancia  
primordial.

20 BREVE COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se dirige, por lo tanto, a una nueva  
clase de N-(piridotienopirazol)amidas, destinadas al uso  
en el tratamiento o prevención del "resfriado común", una  
enfermedad de las vías respiratorias superiores del hombre  
25 caracterizada por rinorrea, congestión nasal, estornudos,

1 molestias faríngeas y toses<sup>1</sup>. Más especialmente, estos nue-  
vos compuestos son agentes antirronovíricos, que inhiben la  
multiplicación de los rinovirus que son los agentes causan-  
tes de la mayoría de los resfriados. En contraste con las  
5 drogas utilizadas para el alivio sintomático de los resfria-  
dos, estos compuestos inhiben la producción del agente in-  
feccioso, es decir, una o más del más del centenar de cepas  
conocidas de rinovirus. Muchos de estos compuestos son tam-  
bién activos contra otros ciertos picornavirus. En especial,  
10 la invención se dirige a compuestos correspondientes a la  
fórmula



15

donde

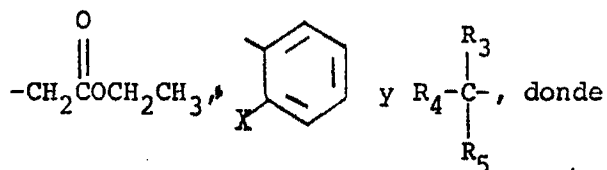
R<sub>1</sub> es metilo o etilo;

R<sub>2</sub> está seleccionado entre ciclohexilo, bencilo, 3-pi-  
20 ridilo, 1-adamantilo, haloalquilo C<sub>2-5</sub> con 1 a 3 sus-  
tituyentes halógeno en una posición distinta de la po-  
sición  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo y los  
grupos:

1

25 Evan, A.S., Ed., Viral Infections of Humans, Plenum Pu-  
blishing Co., New York, N.Y. (1967), págs. 383-408.

1



5

X es H, F o Cl;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados independientemente entre H y alquilo C<sub>1-3</sub> y

R<sub>5</sub> está seleccionado entre H y alquilo C<sub>1-5</sub>;

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente adecuados, como hidrocioruro o sulfato.

10

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos y al método de utilización de los mismos en la profilaxis y terapia de las enfermedades causadas por los rinovirus en los mamíferos.

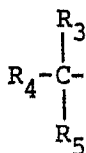
15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Dentro del contexto de la fórmula anterior, se ha hallado que son preferibles ciertas variaciones estructurales debido a que hay indicios de mayor eficacia antivírica.

20

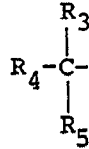
En especial, se prefiere que R<sub>1</sub> sea metilo y/o que R<sub>2</sub> esté seleccionado entre el grupo formado por 3-pitidilo, cloroalquilo y un grupo



25

donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>5</sub> es

1 H o alquilo C<sub>1-5</sub>. Todavía más preferidos son los compues-  
tos donde R<sub>2</sub> es



5

y los grupos R están seleccionados entre uno de los si-  
guientes:

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno de ellos metilo;

R<sub>3</sub> es H, R<sub>4</sub> es etilo y R<sub>5</sub> es butilo;

10

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno de ellos etilo o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son etilo y R<sub>5</sub> es H.

Los compuestos más preferidos son la 2,2-dietil-N-  
[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
butanamida y la 2-etil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)-  
tieno(2,3-b)piridin-3-il]hexanamida.

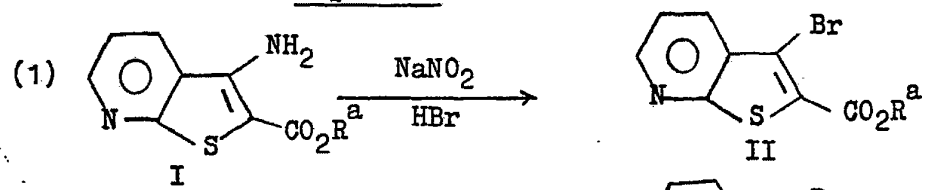
15

### Síntesis

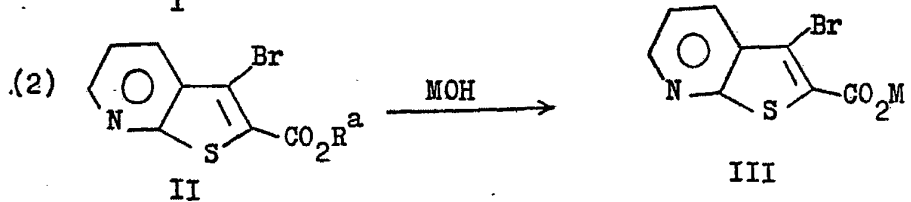
Los compuestos de esta invención se preparan median-  
te la siguiente secuencia de reacciones:

#### ESQUEMA I

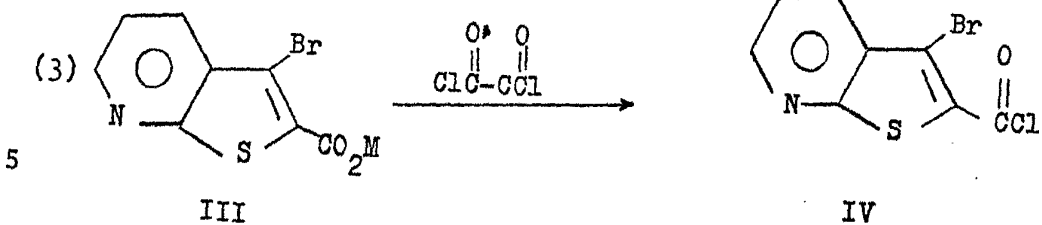
20



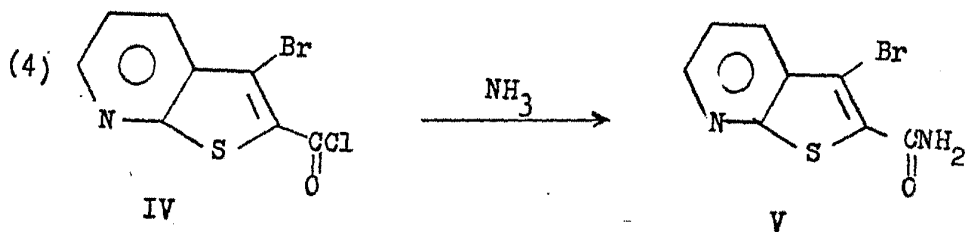
25



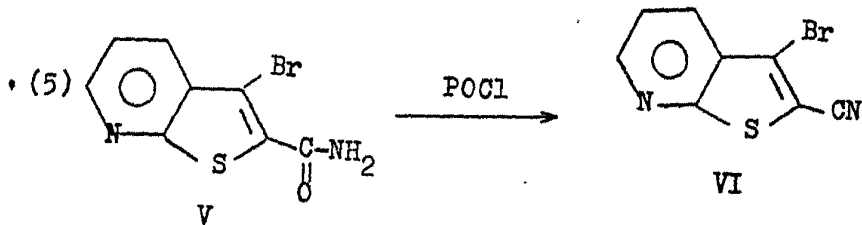
4



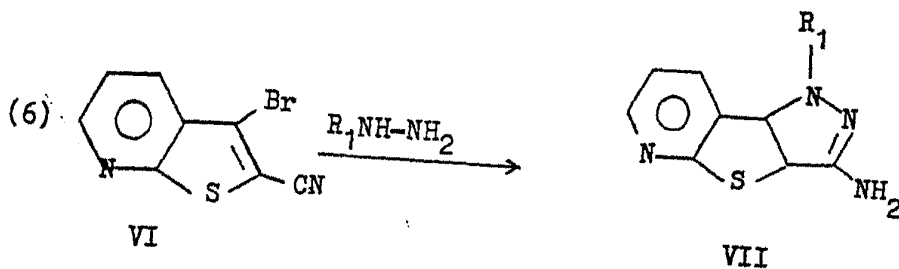
10



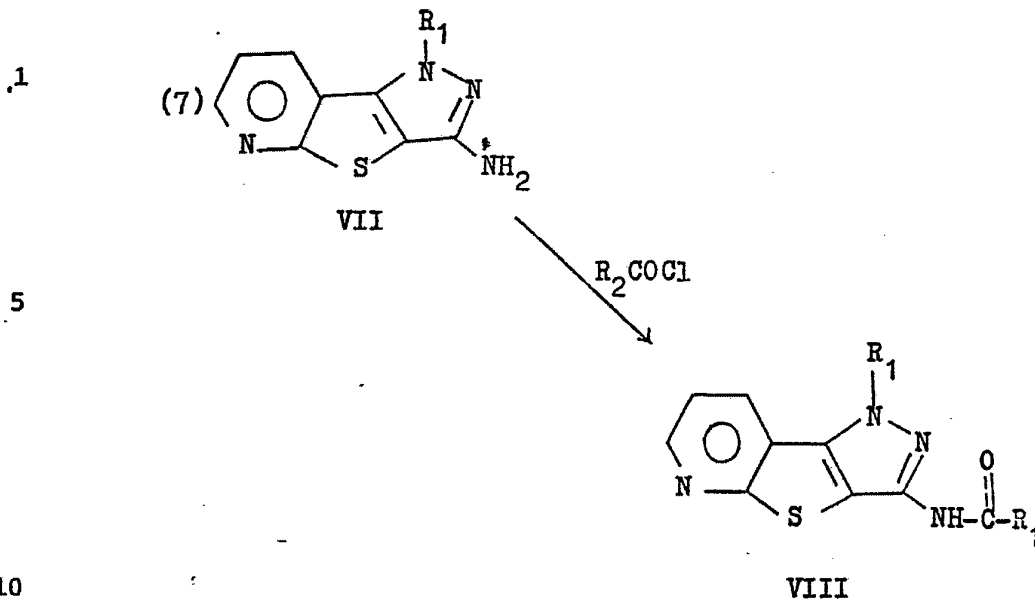
15



20



25



15

En la secuencia de reacciones anterior, Esquema I, R<sup>a</sup> es un grupo alquilo inferior (C<sub>1-4</sub>), que preferiblemente es metilo o etilo y MOH es un hidróxido de metal alcalino en solución acuosa, que preferiblemente es hidróxido potásico.

20

La reacción (1) es a la vez una diazotación y una reacción de descomposición de la sal diazo que, debido a su carácter altamente exotérmico, se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas bajas, con agitación. Las temperaturas preferidas son de 0 a 10°C. Sin embargo, se observará que la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas más altas por introducción de la sustancia reaccionante a menor velocidad, con objeto de disipar el calor exotérmico. En la reacción (1), pueden utilizarse otros

25

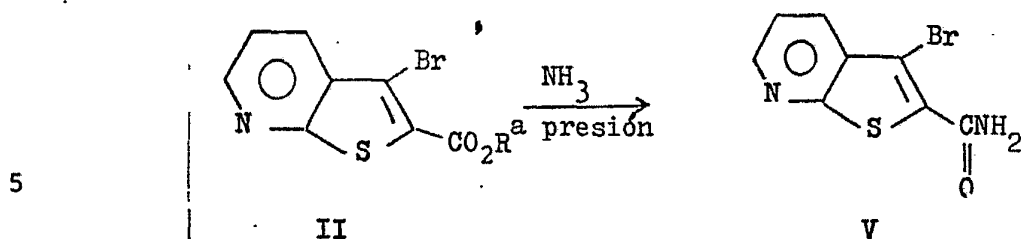
1 nitritos para efectuar la diazotación. Esta etapa de la  
reacción es de especial interés, sin embargo, desde el pun-  
to de vista de que, por analogía con las aminas aromáticas  
similares, cabría esperar que se produjera el correspondien-  
5 te compuesto hidroxilado y no el material bromado. El ma-  
terial de partida para la reacción (1), I, ha sido descri-  
to en J.Het.Chem., 11, 975 (1974).

La reacción (2) es una reacción de hidrólisis, que  
puede llevarse a cabo con un ácido o, como se ha ilustrado  
antes, con una base. Las bases preferidas son NaOH y KOH,  
10 y entre éstas es especialmente preferida la última.

El producto hidrolizado de la reacción (2) se convier-  
te después en la 3-bromotieno(2,3-b)piridin-2-carboxamida.  
En la ruta mostrada anteriormente, el ácido se convierte en  
15 un haluro de ácido (reacción 3), que a su vez se convierte  
en la correspondiente carboxamida por amoniolisis (reac-  
ción 4). Los haluros de ácido carboxílico intermedios pue-  
den prepararse por reacción del ácido carboxílico con halu-  
ros inorgánicos como cloruro de tionilo o, alternativamente,  
20 por reacción del ácido carboxílico o de la sal de metal alca-  
lino con cloruro o bromuro de oxalilo. Los anhídridos mix-  
tos del ácido carboxílico pueden prepararse con cloroformia-  
tos de alquilo y convertirse posteriormente en la amida.

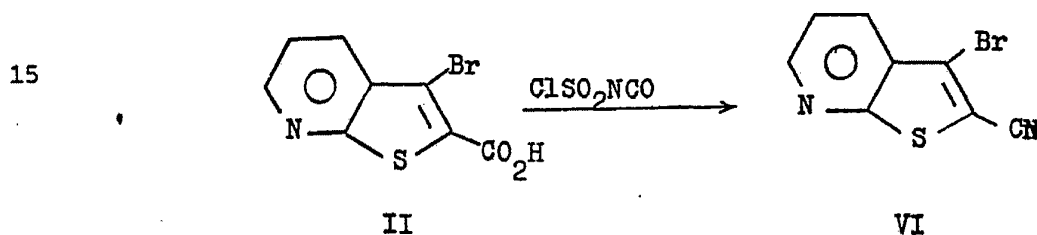
Alternativamente, el 3-bromotieno (2,3-b)piridin-2-  
25 carboxilato de etilo puede ser transformado directamente en

1 la correspondiente carboxamida por amonolisis, como sigue:



10 La reacción (5) es una etapa de deshidratación durante la cual la 3-bromotieno(2,3-b)piridin-2-carboxamida se convierte en el correspondiente carbonitrilo. Un reactivo preferido para este fin es el  $\text{POCl}_3$ .

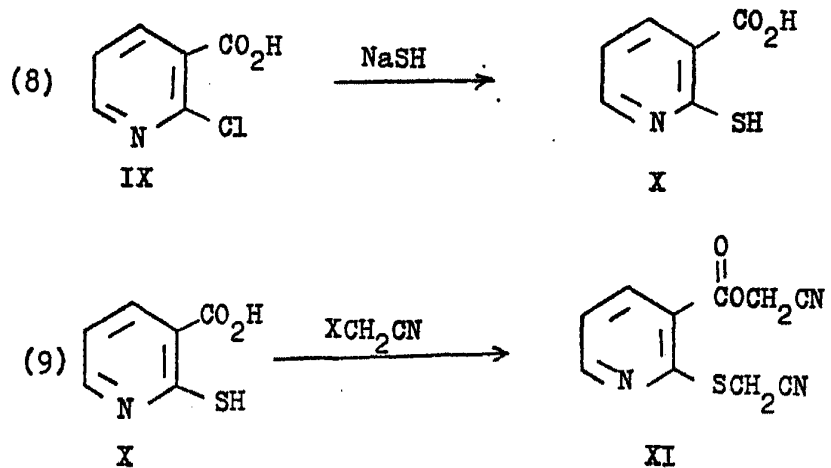
Alternativamente, el ácido carboxílico puede hacerse reaccionar con isocianato de clorosulfonilo para formar directamente el carbonitrilo, como sigue:



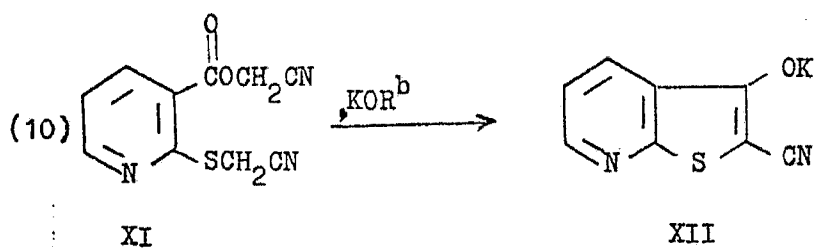
20 En la reacción (6) el compuesto de 2-carbonitrilo (VI) antes descrito se hace reaccionar con metil- o etil-hidrazina en solución para formar 1-metil- o 1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-amina. Para conseguir velocidades de reacción adecuadas, es preferible efectuar esta reacción a 50-100°C en un disolvente orgánico inerte  
25 como el dimetilsulfóxido.

1 En la etapa final del procedimiento, el 3-amino-deri-  
vado sustituido (VII) es acilado para convertir el grupo  
amino en un amido-derivado apropiado (VIII). La amina pue-  
de ser acilada con cloruros, bromuros, anhídridos o éste-  
res de ácidos carboxílicos, siguiendo cualquiera de los  
5 diversos procedimientos habituales conocidos en este campo.  
La reacción (7) puede llevarse a cabo en un disolvente orgá-  
nico inerte, como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o  
dimetilformamida, o sin disolvente añadido, utilizando el  
10 agente acilante como disolvente, por ejemplo el anhídrido  
acético; la temperatura de reacción no es crítica y puede  
oscilar entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente  
o de la mezcla de reacción. Se prefiere utilizar un aceptor  
de ácido como la piridina cuando la reacción (7) se lleva  
15 a cabo con un haluro de ácido carboxílico.

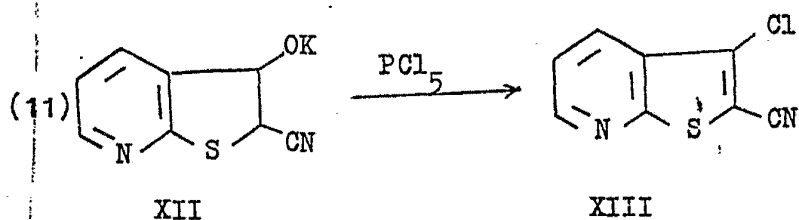
ESQUEMA II



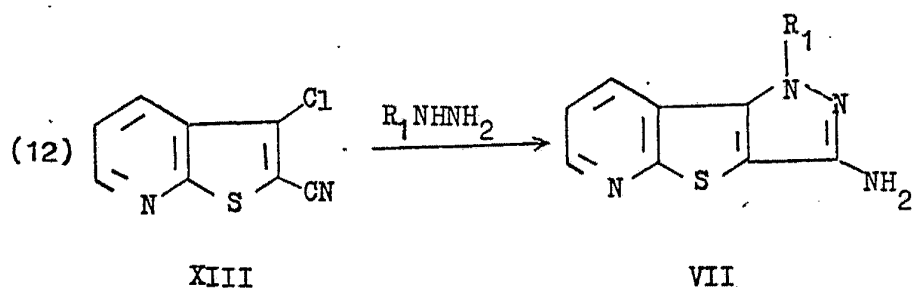
1



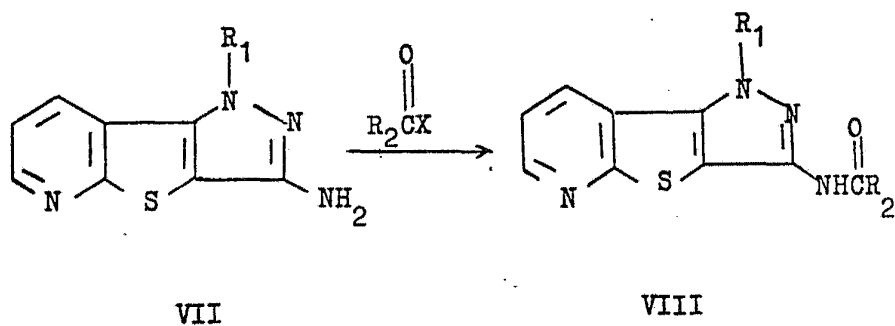
5



10



15



20

En la secuencia de reacciones anterior (Esquema II),  
X es un halógeno (Cl, Br o I) y R<sup>b</sup> es un grupo alquilo que  
es etilo o ter-butilo.

25

1           La reacción (8) es un desplazamiento nucleofílico  
por tiolato sobre el ácido cloronicotínico (IX) fácilmen-  
te asequible. El compuesto (IX) puede ser alquilado y es-  
terificado en una sola etapa (reacción (9)) por tratamien-  
5           to con  $\text{ICH}_2\text{CN}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CN/KI}$  o  $\text{BrCH}_2\text{CN}$  en condiciones básicas,  
preferiblemente en presencia de  $\text{KHCO}_3$ . La reacción (9) es  
nueva y ahorra trabajo ya que la alquilación y la esterifi-  
cación de X se realizan en una sola etapa. La etapa de ci-  
clación, reacción (10), es directa dando el óxido potási-  
10           co fácilmente aislado (XII). Calentando el óxido potásico  
(XII) con  $\text{PCl}_5$ , tiene lugar un desplazamiento para producir  
el intermediario clave XIII, que reacciona rápidamente con  
la alquilhidrazina para formar la amina (VII) con alto ren-  
dimiento. Los Esquemas I y II convergen en la reacción (12)  
15           y la acilación del compuesto (VII) se realiza de acuerdo  
con la reacción (7).

          Empleando 1-metil o 1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridín-3-amina y el agente acilante apropiado,  
pueden prepararse los compuestos citados a continuación me-  
20           diante los procedimientos de los Ejemplos 1, 2 y/o 3 descri-  
tos más adelante:

N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridín-3-il]  
          ciclohexanocarboxamida

N-[1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridín-3-il]

25           benzamida

- 1 3-cloro-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] propionamida  
N-[1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]-  
6,6,6-trifluorhexanamida
- 5 3,3'-dicloro-2,3-dimetil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] propionamida  
N-[1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
hexanamida
- 10 2-etil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] butanamida  
3,3-dimetil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] propionamida  
2,2-dimetil-N-[1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] valeramida
- 15 2-etil-2-metil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] propionamida  
2,4-dimetil-2-etil-N-[1-etil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-2-il] valeramida  
2-etil-2-metil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] butanamida.
- 20

EJEMPLO 1

2,2-Dietil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] butanamida

25 Una solución de 14,0 g de nitrito sódico en 50 ml de agua se agrega gota a gota a una suspensión agitada de

1 53,9 g de 3-aminotieno(2,3-b)piridin-2-carboxilato de etilo  
[J.Het.Chem., 11, 976 (1974)] en 250 ml de ácido bromhídrico  
al 48 %, enfriado a 5°C. La mezcla de reacción se deja ca-  
5 lentar a la temperatura ambiente y se agita durante una ho-  
ra más. El hidrobromuro insoluble de 3-bromotieno(2,3-b)pi-  
ridin-2-carboxilato de etilo se recoge por filtración, se  
lava con acetona y se seca al aire para dar 40,8 g de pro-  
ducto.

Una pequeña muestra se distribuye entre solución acuo-  
10 sa de bicarbonato sódico al 10 % y cloruro de metileno. La  
capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora  
para dar 3-bromotieno(2,3-b)piridin-2-carboxilato de etilo,  
p.f. 100-102°.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ : 1,2 (t, 3), 4,2 (q, 4), 7,3-7,5 (m, 1),  
15 8,0-8,2 (m, 1), 8,5-8,8 (m, 1).

Análisis para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>S:

Calculado : C, 41,96; H, 2,80; N, 4,90

Encontrado: C, 42,19; H, 2,88; N, 5,37.

El hidrobromuro se suspende en 550 ml de etanol y la  
20 mezcla se calienta a 45°C. Se añade una solución de 22,0 g  
de hidróxido potásico en 400 ml de etanol y la mezcla de  
reacción se agita durante varias horas a la temperatura  
ambiente. La sal potásica del ácido 3-bromotieno(2,3-b)pi-  
ridin-2-carboxílico se recoge por filtración y se seca du-  
25 rante la noche a 80°C a vacío, para dar 44,0 g de producto.

1 Una pequeña muestra se disuelve en agua y la solución se acidula con ácido acético. Se recoge por filtración un precipitado de ácido 3-bromotieno(2,3-b)piridin-2-carboxílico, p.f. 247-248°C.

5 Análisis para  $C_8H_4BrNO_2S$ :  
Calculado : C, 37,21; H, 1,55; N, 5,43  
Encontrado: C, 37,56; H, 2,20; N, 5,46.

Se suspenden 42,4 g de la sal potásica en 650 ml de benceno seco y se añaden gota a gota 30,0 g de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante una hora. El exceso de cloruro de oxalilo se separa por destilación a la presión atmosférica y el residuo del calderín caliente se agrega a una mezcla agitada de 130 ml de hidróxido amónico concentrado y hielo. La 3-bromotieno(2,3-b)piridin-2-carboxamida precipitada se recoge por filtración y se seca durante la noche a 80°C bajo vacío para dar 23,0 g de producto, p.f. 266-268°C.

15 Análisis para  $C_8H_5BrN_2OS$ :  
Calculado : C, 37,35; H, 1,95; N, 10,89  
20 Encontrado: C, 37,60; H, 2,11; N, 10,97

Una suspensión de 18,1 g de la amida en 125 ml de oxícloruro de fósforo se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas para formar una solución. La solución reaccionante caliente se vierte sobre hielo y el precipitado de 3-bromotieno(3,2-b)piridin-2-carbonitrilo se recoge por

25

1 filtración y se seca al aire para dar 16,3 g de producto,  
p.f. 182,5-184°C.

Análisis para  $C_8H_3BrN_2S$ :

Calculado : C, 40,17; H, 1,26; N, 11,71

5 Encontrado: C, 40,43; H, 1,39; N, 12,14

Una solución del nitrilo en 200 ml de dimetilsulfóxido se calienta durante la noche con 10,0 g de metilhidrazina a 75-80°C. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y se vierte en agua de hielo. Se recoge por filtración un precipitado de 1-metil-1H-pirazolo-  
10 (3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-amina y se seca durante la noche a vacío a 80°C para dar 11,7 g de producto, p.f. 194-196°C.

Análisis para  $C_9H_8N_4S$ :

15 Calculado : C, 52,94; H, 3,92; N, 27,45

Encontrado: C, 52,88; H, 3,90; N, 27,54.

A una suspensión agitada de 4,6 g de la amina en una mezcla de 25 ml de piridina y 125 ml de cloruro de metileno se agrega gota a gota una solución de 4,2 g de cloruro de trietilacetilo en 25 ml de cloruro de metileno. La solución reaccionante se agita durante la noche a la temperatura ambiente y después se lava con ácido clorhídrico 1N,  
20 agua, una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y de nuevo con agua. La capa orgánica se seca sobre carbonato potásico y se concentra a vacío para dar 5,2 g de pro-  
25

1 ducto crudo. Mediante una recristalización en tetraclo-  
ruro de carbono se obtienen 3,0 g de 2,2-dietil-N-[1-me-  
til-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]butana-  
mida, p.f. 138-139°C.

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,0 (t, 3), 1,5-2,1 (m, 5), 4,1 (s, 3),  
6,1-7,45 (m, 1), 8,0-8,3 (m, 1).

Análisis para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS:

Calculado : C, 61,82; H, 6,67; N, 17,0

Encontrado: C, 61,42; H, 6,67; N, 17,1.

10

EJEMPLO 2

2-Etil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piri-  
din-3-il]hexanamida

En un matraz de 1 litro barrido con nitrógeno, se agre-  
gan 66 g de sulfhidrato sódico a una solución de 46 g (0,3  
15 moles) de ácido 2-cloronicotínico en 200 ml de dimetilfor-  
mamida. Esta mezcla se calienta lentamente a 135°C bajo ni-  
trógeno y después se agita a esta temperatura durante 3 ho-  
ras. La mezcla de reacción se enfría a 25°C, se agregan  
7 g más de sulfhidrato sódico y después la mezcla se vuel-  
20 ve a calentar a 135° durante 2,5 horas. Se enfría la mez-  
cla de reacción, se concentra y el residuo sólido se di-  
suelve en 700 ml de agua, se acidula a pH 3 con HCl 6N,  
se satura de cloruro sódico, se filtra y se lava con agua.  
El sólido amarillo se seca a vacío para dar 42 g de ácido  
25 2-mercaptonicotínico, p.f. 252-254°C (desc.).

1 RMN (DMSO)  $\delta$ : 6,0 (s ancho, 1), 6,5 (dd, 1), 7,6 (dd,  
1), 7,9 (dd, 1).

Se añaden 12 g (0,16 moles) de cloroacetnitrilo a una  
suspensión agitada de 6,2 g (0,04 moles) de ácido 2-mercap-  
5 tonicotínico, 8,0 g (0,08 moles) de bicarbonato potásico  
y 20 g (0,12 moles) de yoduro potásico en 100 ml de dime-  
tilformamida a 10°, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción  
se agita a 10° durante 7 horas y después a 25° durante 15  
horas. Después la mezcla de reacción se vierte en agua, se  
10 satura de cloruro sódico y se filtra. El sólido resultante  
se disuelve en cloruro de metileno, se seca con sulfato mag-  
nésico y se evapora para dar 7,5 g de 2-(cianometiltio)ni-  
cotinato de cianometilo, p.f. 140-143°C.

15 RMN (DMSO)  $\delta$ : 3,3 (s, 2), 4,3 (s, 2), 6,4 (dd, 1), 7,4  
(dd, 1), 7,8 (dd, 1).

Se agregan 104,3 g (0,447 moles) de 2-(cianometiltio)ni-  
cotinato de cianometilo a una solución agitada de 55,1 g  
(0,49 moles) de ter-butóxido potásico en 1300 ml de etanol  
bajo nitrógeno. Esta mezcla se agita a 25° durante una ho-  
20 ra; se agregan 1000 ml de éter etílico y se continua agi-  
tando durante una hora. Se filtra la mezcla de reacción y  
el sólido se lava con éter etílico para dar 92 g de 2-cia-  
notieno (2,3-b) piridin-3-óxido potásico, p.f. 390°C (desc.).

RMN (DMSO)  $\delta$ : 6,7 (dd, 1), 7,5 (dd, 1), 8,0 (dd, 1).

25 Se suspenden 2,1 g (0,01 moles) de 2-cianotieno (2,3-b)pi

- 1 ridin-3-óxido potásico y 5 g (0,025 moles) de pentacloruro de fósforo en 40 ml de tolueno y se agita a 75° durante 20 horas bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua y se basifica con carbonato potásico. Se se-  
5 para la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo; se combinan la fase orgánica y los extractos en acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico, se tratan con carbón activo y se evaporan para dar 1,3 g de 2-ciano-3-clorotieno(2,3-b)piridina, p.f. 144-145°C.
- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,5 (dd, 1), 8,2 (dd, 1), 8,8 (dd, 1).  
Se disuelven 15 g (0,066 moles) de 2-ciano-3-clorotieno(2,3-b)piridina y 17,5 ml (0,33 moles) de metilhidrazina en 110 ml de dimetilsulfóxido y se calienta a 75° durante 15 horas bajo nitrógeno. Se enfría la mezcla de reacción y se  
15 vierte en agua. El sólido se filtra y seca para dar 11 g de 1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-amina, p.f. 194-196°C.
- RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,0 (s, 3), 5,2 (s, 2), 7,4 (dd, 1), 8,4 (m, 2).
- 20 Una solución de 5 ml de cloruro de metileno y 0,95 g (0,059 moles) de cloruro de (d,l)-2-etilhexanóilo se agrega a una suspensión de 1,0 g (0,049 moles) de 1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-amina en 25 ml de cloruro de metileno y 5 ml de piridina. La mezcla de reac-  
25 ción se agita durante 12 horas a 25° y después se lava suce-

1           sivamente con ácido clorhídrico 1N, bicarbonato sódico  
saturado y agua. La capa orgánica se seca con sulfato mag-  
nésico y se evapora hasta un sólido que se recristaliza  
en tetracloruro de carbono para dar 1,0 g de (d,l)-2-etil-  
5   N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
hexanamida, p.f. 133-134°C.

          RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0,8-2,4 (m, 15), 4,1 (s, 3), 7,2 (dd,  
1), 8,1 (dd, 1), 8,7 (dd, 1), 8,8 (s, 1).

EJEMPLO 3

10   N-[1-Metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
acetamida

          Una solución de 2,0 g de 1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)-  
tieno(2,3-b)piridin-3-amina (Ejemplo 1) en 50 ml de tetra-  
hidrofurano se calienta a reflujo con 3,0 g de anhídrido  
15   acético durante 15 minutos. Se enfría la solución reaccio-  
nante y se recogen por filtración 1,2 g de cristales de  
N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
acetamida, p.f. 306-308°C.

          RMN (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) δ : 2,2 (s, 3), 4,2 (s, 3), 8,0-8,3 (m, 1),  
20   8,8-9,3 (m, 2).

          Análisis para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS:

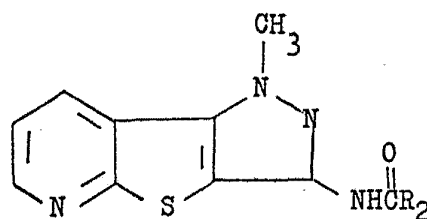
          Calculado : C, 53,66; H, 4,07; N, 22,76

          Encontrado: C, 53,46; H, 4,17

          Siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos  
25   1 o 2, se hace reaccionar la 1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)-

1 tieno(2,3-b)piridin-3-amina con los cloruros de ácido apropiados para dar los compuestos correspondientes, por ejemplo:

TABLA I






10

Ej. n°	R <sub>2</sub>	P. f.	Disolvente de recristalización
1	-C(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	138-139°	CCl <sub>4</sub>
2	(d, l)-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	133-134°	CCl <sub>4</sub>
3	-CH <sub>3</sub>	306-308°	CHCl <sub>3</sub>
15	4	223,5-224,5°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
5	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	176,0-177,5°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	241-242°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
7	7	254-256°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
20	8	222,0-223,5°	CHCl <sub>3</sub>
9	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	214-215°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>

25

1

TABLA I (continuación)

Ej. n°	R <sub>2</sub>	P. f.	Disolvente de re-cristalización
5		255-256°	CCl <sub>4</sub>
11	-CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	195,0-197,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
12	(d, l)-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	178,5-179,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
13	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	239,5-244,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
10	(d, l)-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	211,5-212,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	213,0-215,0°	CCl <sub>4</sub>
16	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	230° (desc.)	CHCl <sub>3</sub>
17	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	231,0-231,5°	CHCl <sub>3</sub>
18	-CH <sub>2</sub> - 	273-275°	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	208,5-209,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}-\text{CHCl}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	241,0-242,0°	CCl <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
21		270,0-271,0°	CCl <sub>4</sub>

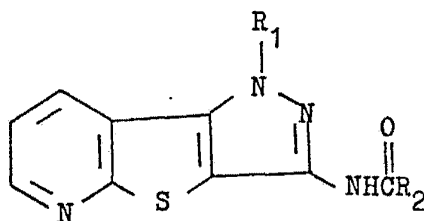
25

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1, 2 o 3, con 1-metil(o 1-etil)-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)-

,1 piridin-3-amina, pueden prepararse los siguientes compuestos:

TABLA II

5



	$R_1$	$R_2$
10	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Cl
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>3</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>   -CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>
	-CH <sub>3</sub>	-CHCHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>

Pruebas antivíricas

25

Hasta la fecha no se ha encontrado en el mercado ningún agente farmacéutico para el tratamiento de las infec-

1 ciones rinovíricas en el hombre (resfriado común) excepto  
para el tratamiento sintomático. La prevención de resfria-  
dos con productos biológicos, como vacunas, no es prácti-  
ca debido al gran número de cepas de rinovirus que causan  
5 resfriados, que en la actualidad asciende a más de 100 tipos  
antigénicos diferentes. Sin embargo, se ha demostrado in vitro  
que los compuestos de esta invención presentan un amplio es-  
pectro de actividad. De hecho, todavía no se ha demcstrado  
que ninguna cepa sea resistente. La Tabla III dada a continua-  
10 ción contiene una lista de cepas de rinovirus que han sido  
probadas y que, según se ha demostrado, son inhibidas por  
los compuestos de esta invención.

TABLA III

Tipos de rinovirus ensayados e inhibidos por N-(piridotie-  
15 nopirazol) amidas

	<u>Tipo</u>	<u>Cepa</u>
	1A	2060
	1B	B632
	2	HGP
20	3	FEB
	5	Norman
	13	353
	14	1059
	15	1734
25	39	209



1 Gwaltney<sup>2</sup> ha demostrado que el contacto manual del  
moco nasal puede ser la forma más importante de transmisión  
de los rinovirus. La esterilización de las manos de las per-  
sonas que entran en contacto con las personas infectadas con  
5 rinovirus constituiría un método de prevención de la trans-  
misión de la enfermedad. Si esta clase de N-(piridotienopira-  
zol)amidas se incorporara a un proceso de lavado o cuidado  
de las manos, inhibirían la producción de rinovirus y dismi-  
nuiría la probabilidad de transmisión de la enfermedad.

10 Procedimientos de ensayo

Para los expertos en este campo, el siguiente procedi-  
miento será reconocido como similar al protocolo de Fiala<sup>3</sup>,  
un método establecido en el campo de virología.

15 Se cultivan células HeLa sensibles al rinovirus hasta  
formar monocapas confluentes y se infectan con aproximada-  
mente 100 partículas de rinovirus y posteriormente se cubren  
con un medio conteniendo agar con concentraciones variables  
del producto químico a ensayar. Al cabo de 3 a 4 días de in-  
cubación a 34°C, se retira el agar y las placas se tiñen  
20 con violeta cristal. El grado de inhibición se determina por  
la reducción en el número de placas en la capa de células,

2

J. Gwaltney, J.O. Hendley y P. Wenzel, N.Engl.J.Med.,  
288, 1361 (1973).

3

25 Fiala, M., Plaque Formation by 55 Rhinovirus Serotypes,  
Appl. Microbiol. 16: 1445 (1968).

1 siendo la concentración mínima de inhibición (CMI) la  
concentración de compuesto requerida para suprimir comple-  
tamente la formación de placas.

5 El compuesto 2,2-diethyl-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':  
4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] butanamida (Ejemplo 1) se mi-  
cronizó hasta un tamaño de partícula de 2 micras o menos y  
se suspendió en agua destilada a diluciones seriadas de  
50 µg/ml a 0,4 µg/ml. Los resultados obtenidos de las prue-  
bas contra tres cepas de rinovirus se encuentran en la Ta-  
10 bla IV. Estos resultados demuestran que el compuesto de en-  
sayo era 100 % eficaz en la prevención de la multiplicación  
de los rinovirus a concentraciones muy bajas.

Utilizando una metodología similar se ensayaron los  
compuestos de los Ejemplos 2 a 21 y los resultados están  
15 registrados en la Tabla IV. Todos estos compuestos presentan  
una potente actividad antivírica.

TABLA IV

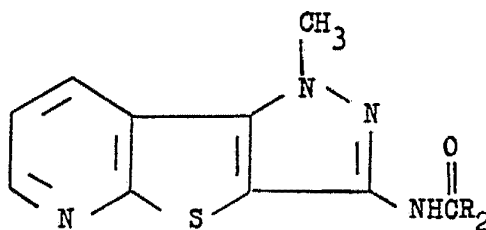



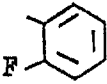




TABLA IV (continuación)

Ej.n°	R <sub>2</sub>	Actividad antivirica (µg/ml), (I <sub>100</sub> )			
		Tipo de rinovirus			
		1a	2	39	
5	10		2	2	4
	9	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	1	1
	6	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	2	2
10	4		2	2	2
	5	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	2	2	2
	2	(d,l)-CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,4	0,4	0,4
15	7		2	2	2
	8		10	2	2
20	1	-C(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	0,5	0,5
	11	-CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	2	2
	12	(d,l)-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	2	2	2
	13	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	2	10
	14	(d,l)-CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>	2	2	2
25					

4.

TABLA IV (continuación)

Ej.n°	R <sub>2</sub>	Actividad antivírica (µg/ml), (I <sub>100</sub> )		
		Tipo de rinovirus		
		1a	2	39
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	2	2	10
16	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	10	10	50
17	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	10	2	50
18	-CH <sub>2</sub> - 	50	10	50
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2	2	10
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CCHCl}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	0,4	0,4	0,4
21		10	0,4	10
3	-CH <sub>3</sub>	16	16	32

Formas de dosificación

Los compuestos de esta invención pueden emplearse en composiciones farmacéuticas útiles tales como formas de dosificación orales, v.g. tabletas, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda y suspensiones acuosas y como gotas intranasales.

25

1 Utilizados por vía oral, los compuestos de esta invención  
presentan un margen de dosis terapéuticas en el hombre com-  
prendido entre 2,0 y 300 mg/kg/día. Las formas de dosifica-  
ción descritas a continuación están designadas para dispen-  
5 sar esta dosis terapéutica.

EJEMPLO 22

El ejemplo siguiente pone de manifiesto que la clase de N-  
(piridotienopirazol)amidas de esta invención es eficaz para  
introducirse en los tejidos de los mamíferos en los puntos  
de infección y replicación de los rinovirus. La 2,2-dietil-  
10 N-[1-metil-1H-pirazolo(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il]  
butanamida (Ejemplo 1), después de su administración por vía  
oral, aparece en el punto de infección por los rinovirus, el  
tejido respiratorio, a concentraciones superiores a las requere-  
15 ridas para la actividad antirrinovírica. Esto fué puesto de  
manifiesto en un experimento en el que 5 monos Rhesus (*Mucaca  
mullata*), con un peso de 2,5-3 kg cada uno, recibieron el com-  
puesto por intubación gástrica de una suspensión acuosa de  
1 mg/ml, a una dosis de 10 mg/kg. Se sacrificó un animal a  
20 cada uno de los siguientes tiempos después de administrada  
la dosis: 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 horas. Otro animal no tratado  
fué sacrificado para obtener el tejido de control.

La cantidad del compuesto del Ejemplo 1 en el teji-  
do de los pulmones a cada uno de estos tiempos fué determi-  
25 nada utilizando un análisis por cromatografía de líquidos,

1 específico del compuesto inalterado. Los resultados de la  
Tabla V demuestran que el nivel de compuesto presente en  
el tejido pulmonar, expresado como microgramos de compues-  
to por gramo de pulmón, es superior a la CMI antirrinovíri-  
5 ca in vitro (aproximadamente 0,5 µg/ml) por lo menos duran-  
te las 2 horas siguientes a la administración del compuesto.

TABLA V

	<u>Horas después de administrar la dosis</u>	<u>Concentración del compuesto del Ejem- plo 1 en el tejido pulmonar (µg/g)</u>
10	0	0
	0,25	1,1
	0,5	1,6
	1	2,2
	2	1,4
15	4	0,3

EJEMPLO 23

Pueden prepararse cápsulas de gelatina dura llenando  
cápsulas de gelatina dura de dos piezas corrientes con la  
siguiente mezcla, empleando el equipo de encapsulación con-  
20 vencional:

Ingrediente activo	200 mg
Lactosa	225 mg
Talco	25 mg
Estearato magnésico	8 mg

25

.1

EJEMPLO 24

Se prepara la siguiente mezcla y se inyecta en gelatina mediante una bomba de desplazamiento positivo para formar cápsulas de gelatina blanda; las cápsulas se lavan con éter de petróleo y se secan.

5

Ingrediente activo	200 mg
Polisorbato 80	150 mg
Glicerina	15 mg
Agua purificada	8 mg

10

EJEMPLO 25

Pueden prepararse tabletas por procedimientos convencionales, de manera que cada tableta contenga:

15

Ingrediente activo	200 mg
Lactosa secada por atomización	300 mg
Celulosa microcristalina	30 mg
Polivinilpirrolidona	3 mg
Estearato magnésico	4 mg

20

EJEMPLO 26

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral, de manera que cada 5 ml contengan:

25

Ingrediente activo	200 mg
Carboximetilcelulosa	5 %
Jarabe	35 %
Glicerina	10 %
Sorbitol	10 %

1	Metilcelulosa	5 %
	Benzoato sódico	5 mg
	Aroma	0,1 %
	Agua, c.s.	5 cc

5 Cuando se utiliza la vía intranasal, entre los métodos eficaces se encuentran la administración mediante gotas intranasales, por nebulización o por aerosol. Un margen aceptable de concentraciones está comprendido entre 0,1 mg/ml y 20 mg/ml, con un margen preferido entre 1,0 y 2,0 mg/ml.

10 Los siguientes ejemplos están designados para dispensar esta dosis efectiva.

EJEMPLO 27

Gotas intranasales

	Ingrediente activo	1,0 mg/ml
15	Agente tensoactivo	0,05 mg/ml
	Propilenglicol/etanol 50:50, c.s.	1 ml

EJEMPLO 28

Nebulización

	Ingrediente activo	1,0 mg/ml
20	Agente tensoactivo	0,05 mg/ml
	Etanol/agua 10:90, c.s.	1 ml

EJEMPLO 28

Aerosol

	Ingrediente activo	1,0 mg/ml
25	Agente tensoactivo	0,05 mg/ml
	Etanol/agua/propelente, 10:40:50, c.s.	1 ml

1            Los compuestos de esta invención pueden emplearse  
en composiciones farmacéuticas útiles, como desinfectantes  
para las manos, por ejemplo una loción o un enjuague. Uti-  
lizados tópicamente, los compuestos de esta invención pre-  
5            sentan unas concentraciones terapéuticas comprendidas en-  
tre 0,1 y 10 % en un vehículo adecuado. Las formas de dosi-  
ficación descritas a continuación están designadas para dis-  
pensar esta dosis terapéutica.

EJEMPLO 29

10            Puede prepararse un enjuague medicinado mezclando los  
siguientes ingredientes:

	Ingrediente activo	(10 %)
	Glicerina	10 %
	Alcohol etílico	30 %
15	Agua purificada, c.s. hasta	100 %

EJEMPLO 30

Puede prepararse una loción medicinada mezclando los  
siguientes ingredientes:

	Ingrediente activo	(10 %)
20	Goma espesante - carboxime tilcelulosa sódica	1 %
	Propilenglicol	5 %
	Monoestearato de glicerilo	5 %
	Lanolina	5 %
25	Alcohol etílico	25 %
	Agua purificada, c.s. hasta	100 %

1            Los expertos en este campo observarán que puede  
utilizarse una amplia variedad de otros vehículos, dilu-  
yentes y aditivos farmacéuticos. Estos están descritos en  
la obra "Remington's Pharmaceutical Sciences", por E.W.  
5            Martin, una referencia muy conocida en este campo.

---

10

---

15

---

20

---

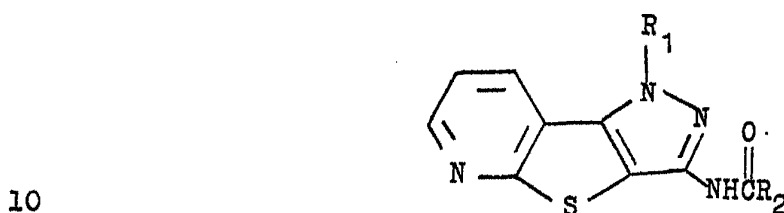
25

---

1 En resumen la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

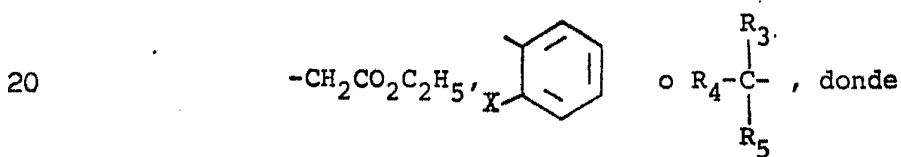
5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas N-  
(piridotienopirazol) amidas, de fórmula:



donde

R<sub>1</sub> es metilo o etilo;

15 R<sub>2</sub> está seleccionado entre ciclohexilo, bencilo,  
3-piridilo, 1-adamantilo, haloalquilo C<sub>2-5</sub> con  
1 a 3 sustituyentes halógeno en una posición dis-  
tinta de la posición α con respecto al grupo car-  
bonilo y los grupos

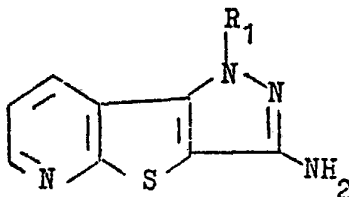


X es H, Cl o F;

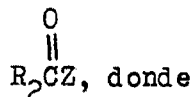
25 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados independientemente en-  
tre H y alquilo C<sub>1-3</sub> y

1  $R_5$  está seleccionado entre H y alquilo  $C_{1-5}$ ;  
y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables,  
cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto  
de fórmula:

5



10 con un compuesto carboxílico correspondiente a la fórmula



Z está seleccionado entre cloro, bromo,  $-O-\overset{\text{O}}{\parallel}CR_2$  y  $-OR$ ;

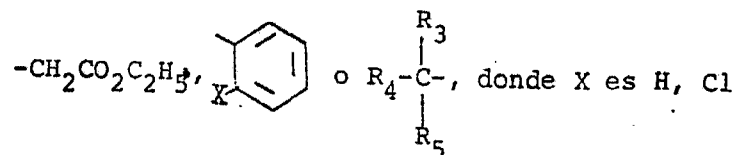
R es alquilo  $C_{1-3}$ ;

15

$R_1$  es metilo o etilo y

$R_2$  está seleccionado entre ciclohexilo, bencilo, 3-  
piridilo, 1-adamantilo, haloalquilo  $C_{2-5}$  conteniendo 1 a 3 sustituyentes halógeno en una posición distinta de la posición  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo y los grupos

20



25

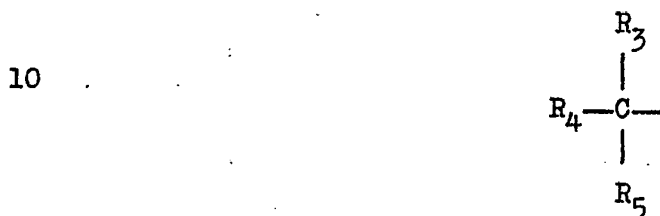
o F.

1            2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
R<sub>1</sub> es metilo.

            3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
R<sub>2</sub> es 3-piridilo.

5            4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
R<sub>2</sub> es cloroalquilo.

            5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
R<sub>2</sub> es



donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente alquilo C<sub>1-3</sub> y R<sub>5</sub> es  
H o alquilo C<sub>1-5</sub>.

15           6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son metilo.

            7. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son etilo.

20           8. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde  
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son etilo y R<sub>5</sub> es H.

            9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el compuesto obtenido es 2,2-dietil-N-[1-metil-1H-pirazolo  
(3',4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il] butanamida.

25           10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el compuesto obtenido es 2-etil-N-[1-metil-1H-pirazolo(3',

1 4':4,5)tieno(2,3-b)piridin-3-il hexanamida.

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS N-(PIRIDCTIENO-  
5 PIRAZOL)AMIDAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas  
mecnografiadas.

Madrid 9 de marzo de 1979  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

10



15

20

25