



P. - 60.666

N/Dossier No.
385/75

439035

MEMORIA DESCRIPTIVA

LA CIA COZD

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PARCOR

entidad francesa

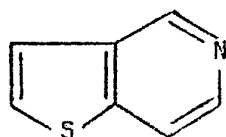
establecida en 60, Rue de Wattignies, 75012,
Paris, Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA

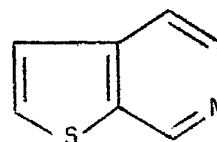
TIENO/ $\bar{3}$,2-c/PIRIDINA O DE LA TIENO/ $\bar{2}$,3-c/PIRIDINA".

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de la tieno[3,2-c]piridina o de la tieno[2,3-c]piridina, que son compuestos conocidos, empleados ya como derivados intermedios en la síntesis de un gran número de derivados utilizados tanto en la industria química como en la farmacéutica.

Estos derivados que responden a las fórmulas desarrolladas siguientes:



(1)



(1a)

han sido estudiados por numerosos autores y se han descrito diferentes síntesis. Sin embargo, el precio de coste de estos compuestos es muy elevado, debido a que nunca ha sido posible poner a punto un procedimiento de síntesis poco costoso que dé buenos rendimientos.

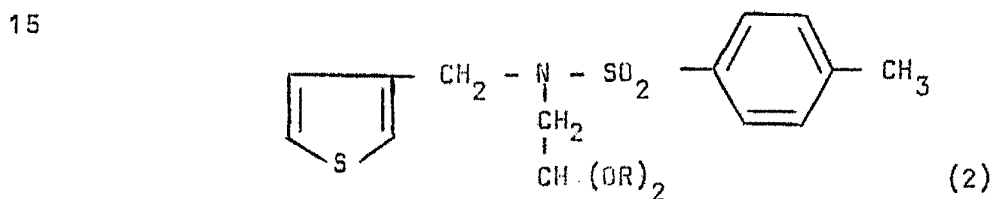
Así, L.H. KLEMM, J. SHABTOI, D.R. Mc COY y W.K. KIANG (Heterocyclic Chem. 5, 883, 1968 et/íbid., 6, 813, 1969) han descrito una síntesis por termólisis a 600°C del benciltio-1 (piridil-4)-2-etano, con rendimientos poco elevados.

10 JUL 1975

S. GRONOWITZ y E. SANDBERG (Arkiv. Kemi., 32, 217, 1970 et íbid., 32, 249, 1970) han efectuado la síntesis del derivado 1 a partir del tiofeno-2-carboxaldehído.

5 La presente invención tiene así pues, por objeto proporcionar un procedimiento de síntesis poco costoso que permite obtener fácilmente y con rendimientos satisfactorios la tieno[3,2-c]piridina o la tieno[2,3-c]piridina.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque se cicliza una N-(tienil-3) metil-N-[(OR)₂-2,2] etil-para-toluensulfonamida, de fórmula

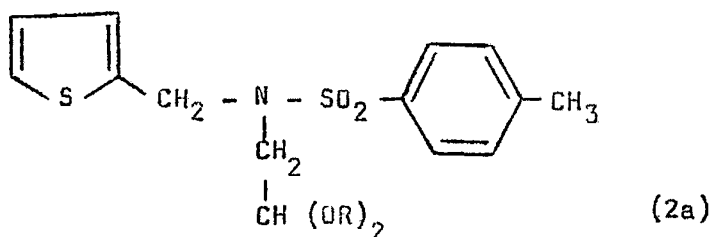


20 o una N-(tienil-2)-metil-N-[(OR)₂-2,2] etil-para-toluen sulfonamida de fórmula

25



5



10

en las que R es un grupo alcoholo inferior o los dos grupos R forman juntos un radical alcoholeno de 2 ó 3 eslabones, por tratamiento ácido en presencia de un disolvente orgánico para obtener respectivamente el derivado 1 ó el derivado la.

15

Como ejemplo del ácido, se puede utilizar un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc...

20

El disolvente que se utiliza como medio de reacción puede ser un disolvente orgánico inerte tal como dioxano, etanol, isopropanol, butanol, etc...

La temperatura a la que se debe efectuar la ciclización puede variar entre 50°C y la temperatura de ebullición de la mezcla.

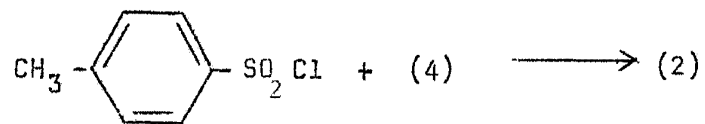
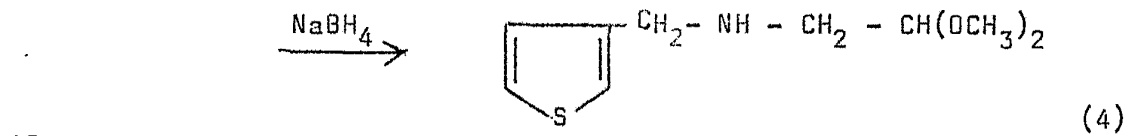
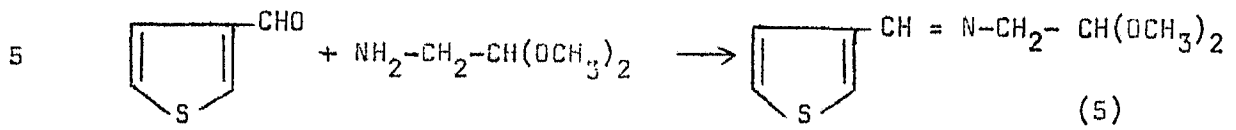
25

La sulfonemida de fórmula 2 se puede preparar de dos maneras diferentes, que con un fin de simplificación se ilustran a continuación sólo para un radical R

10 JUL 1975

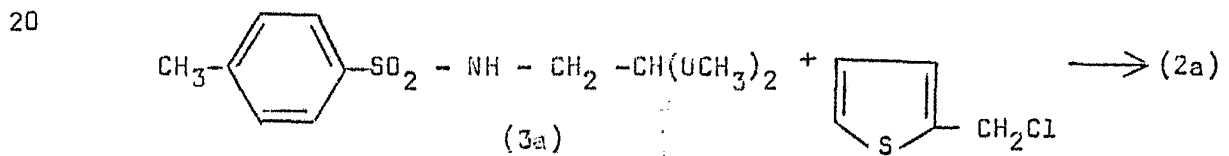
amino-acetaldehído (rendimiento, 96%).

El esquema de reacción es el siguiente:



15 La sulfenamida de la fórmula 2a se puede preparar igualmente de dos maneras diferentes:

a) por reacción del clorometil-2-tiofeno con la N-(dimetoxi-2,2)-etil-p-toluensulfonamida 3a (con un rendimiento de 17%):



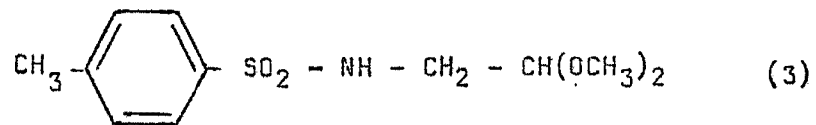
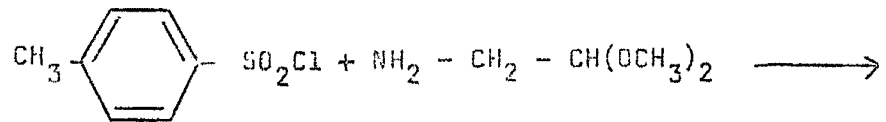
25 b) por reacción del cloruro de p-toluensulfonilo

que es el radical metilo.

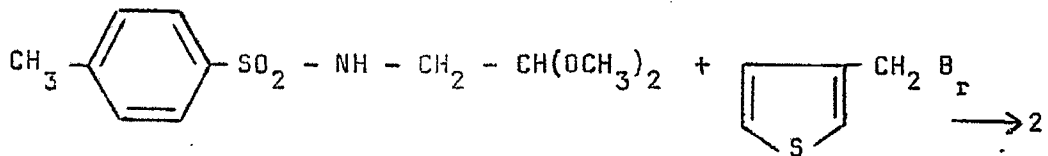
a) A partir de bromometil-3-tiofeno:

Se hace reaccionar el bromometil-3-tiofeno con la N-(dimetoxi-2,2)-etil-para-toluensulfonamida (rendimiento, 78%), obtenida a su vez por condensación del dimetil-acetal del aminoacetaldehido con el cloruro de para-toluensulfonilo (rendimiento, 95%), según el esquema de reacción siguiente:

10



15



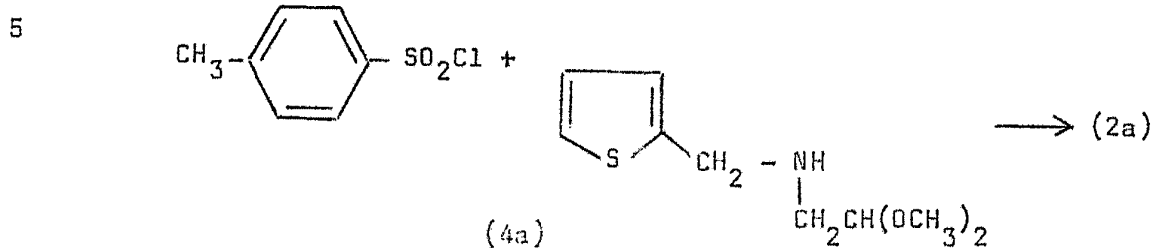
20

b) A partir del tionaldehido-3:

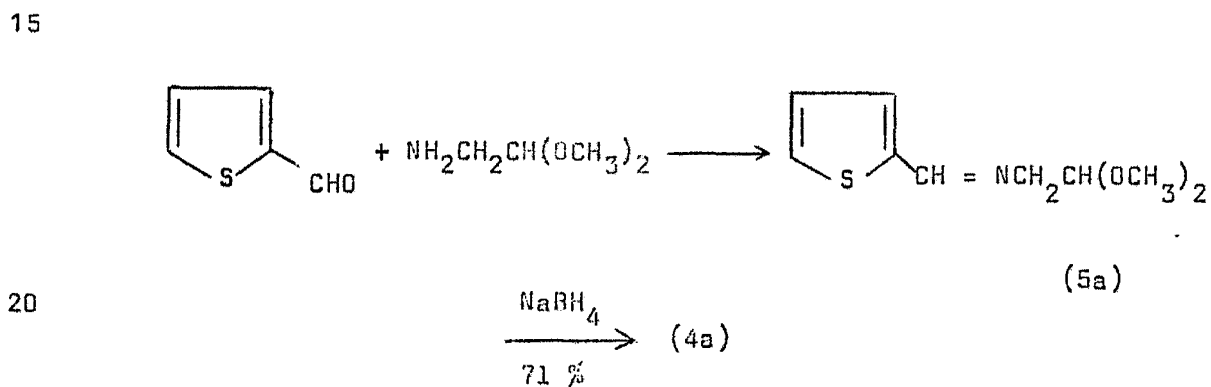
25

Se hace reaccionar el cloruro de para-toluen sulfonilo con la N-(dimetoxi-2,2)-etil-(tienil-3)-metil amina (rendimiento, 84%) (4), obtenida a su vez reduciendo con borohidruro de sodio NaBH₄ la base de Schiff formada entre el tionaldehido-3 y el dimetil-acetal del

con la N-(dimetoxi-2,2)-etil-(tienil-2)-metilamina (con un rendimiento de 84%):



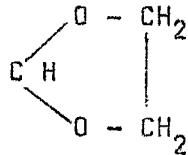
10 El compuesto 4a se ha obtenido, con un rendimiento de 71%, reduciendo con NaBH_4 la base de Schiff 5a formada entre el tionaldehido-2 y el dimetil-acetal del aminoacetaldehido (con un rendimiento de 97%).



25 En los dos tipos de reacciones, se utiliza el



5 dimetil-acetal del aminoacetaldehido para constituir un derivado intermedio, pero puede emplearse, sin inconveniente, un acetal procedente de alcoholes variados, de fórmula $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OR)}_2$, en la que CH(OR)_2 puede representar, por ejemplo, $\text{CH(OC}_2\text{H}_5)_2$ ó



10 Por otra parte, las condiciones de ciclización de los compuestos 2 y 2a son variables. Es posible utilizar, o bien proporciones diferentes de los constituyentes de la mezcla, o bien reemplazar etanol por dioxano, isopropanol, butanol, etc. Puede reemplazarse el HCl por otro ácido mineral fuerte tal como HBr o H_2SO_4 . La temperatura de la reacción puede variar entre 50°C y la temperatura de ebullición de la mezcla.

15 Los ejemplos no limitantes siguientes se dan a título de ilustración de la invención.

20 1 - Preparación de la tieno[3,2-c]piridina

a) A partir de bromometil-3-tiofeno:

25 Se introduce, gota a gota, una solución de 19 g (0,1 mol) de cloruro de para-toluensulfonilo en 100 ml de cloroformo en una mezcla fuertemente agitada compuesta de 10,5 g (0,1 mol) de dimetil-acetal de aminoacetal

10 JUL 1975

dehido, 10,5 g de carbonato de sodio, 100 ml de clorofo_rmo y 50 ml de agua. La mezcla se agita durante seis horas, a la temperatura ambiente, y después se separa la fase de cloroformo, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, se
5 recogén 24 g de un aceite claro (rendimiento, 95,6%) cons_tituido por la sulfonamida de la fórmula 3, la cual se utiliza sin purificación en la fase siguiente.

Se calienta durante 2 horas y media, a reflujo,
10 una mezcla de 42,5 g de la sulfonamida de la fórmula 3 obtenida anteriormente (0,164 moles), 30,5 g (0,175 moles) de bromometil-3-tiofeno, 45 g de carbonato de potasio anhidro y 250 ml de etanol seco. Después de filtrar, se evapora la solución y se recoge el residuo con éter
15 isopropílico.

Se obtiene una masa cristalina de 45,5 g (rendimiento, 78%) constituida por la sulfonamida de fórmula 2.

b) A partir de tionaldehido-3

20 En un matraz redondo provisto de un separador de agua según Dean-Stark y de un refrigerante ascendente, se introducen 22,4 g (0,2 moles) de tionaldehido-3, 23,1 g (0,2 moles) del dimetil-acetal del aminoacetaldehido y 45 ml de benceno. La mezcla se calienta, a reflujo, hasta que se ha recogido la cantidad teórica de agua forma-
25



da en la reacción. Después de la evaporación del benceno, y destilación del aceite residual, se recogen 38,2 g de la base de Schiff de la fórmula 5 (rendimiento, 96%; ebullición a 0,1 mm de Hg = 86-90°C).

5 Se disuelven 43,8 g (0,2 moles) del compuesto de la fórmula 5 en 185 ml de etanol y se introducen en esta solución, en porciones pequeñas, 12,5 g (0,33 moles) de borohidruro de sodio NaBH_4 . La mezcla se deja durante una hora a la temperatura ambiente, y luego se calienta a reflujo durante una hora. Se evapora el alcohol a vacío y se recoge el residuo con 250 ml de una solución acuosa al 20% de ácido acético. La solución obtenida se lava con éter, se alcaliniza luego por adición de amoníaco y se extrae nuevamente con éter. Las fracciones etéreas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran después a vacío.

10

15

Se obtienen 31,4 g (rendimiento, 71%) de un residuo aceitoso constituido por el compuesto amínico de la fórmula 4.

20 Se introduce, gota a gota, una solución de 57,15 g (0,3 moles) de cloruro de para-toluensulfonilo en 400 ml de cloroformo en una mezcla fuertemente agitada compuesta de 61 g (0,3 moles) del compuesto 4 obtenido anteriormente, 31,8 g de carbonato de sodio, 400 ml de cloroformo, y 250 ml de agua. La mezcla se mantiene,

25



- 7

5 durante cuatro horas, en agitación a la temperatura ambiente, después de lo cual la fracción clorofórmica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo aceitoso, que se solidifica con rapidez, se recristaliza en una mezcla de 200 ml de éter isopropílico y 30 ml de isopropanol. Se aíslan por filtración 89,5 g (rendimiento, 84%) de la sulfonamida de la fórmula 2.

c) Preparación de la tieno[3,2-c]piridina:

10 25 g de la sulfonamida de la fórmula 2 obtenida, sea a partir del bromometil-3-tiofeno, o sea a partir del tionaldehído-3, se mezclan con 80 ml de HCl 12N y 500 ml de dioxano y se calientan, a reflujo, durante cuatro horas.

15 Después de enfriar, se concentra la mezcla a vacío y se recoge el residuo en agua.

La solución acuosa se extrae a continuación con éter, se alcaliniza luego por adición de sosa diluída y se extrae de nuevo con cloruro de metileno.

20 Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El residuo aceitoso obtenido se destila a continuación a presión reducida. Se recogen 6,7 g de la tieno[3,2-c]piridina entre 57 y 60°C, a la presión de 0,1 mm de Hg.

25 2 - Preparación de la tieno[2,3-c]piridina

JUL. 1973

a) A partir de clorometil-2-tiofeno:

5 Se calienta durante 12 horas a reflujo una mezcla de 20 g (0,15 moles) de clorometil-2-tiofeno, 37 g (0,143 moles) de la sulfonamida 3a, 40 g de carbonato de potasio anhidro y 200 ml de etanol seco. Después de filtrar, se evapora la solución y se disuelve el residuo en éter etílico. Se lava la solución con sosa diluída (NaOH 2N) y luego con agua. A continuación se seca la solución sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recoge en éter isopropílico, y después de ello, la masa cristalina formada se filtra para recoger el compuesto 2a (8,8 g, 17%; punto de fusión, 84°).

b) A partir de tionaldehído-2:

15 En un matraz redondo provisto de un separador de agua según Dean-Stark y de un refrigerante ascendente, se introducen 448,6 g (4 moles) de tionaldehído-2, 462,5 g (4,4 moles) del dimetil-acetal del aminoacetaldehído y 800 ml de benceno. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se ha separado la cantidad teórica de agua formada en la reacción. Después de la evaporación del benceno, el aceite residual constituido por la base de Schiff 5a se destila a presión reducida (Eb₁: 110°; rendimiento: 784 g - 97%).

25 En una solución de 299 g del compuesto 5a en 1100 ml de etanol, se introducen en porciones pequeñas



87,15 g de NaBH_4 . La mezcla se deja durante 1 hora a la temperatura ambiente y se calienta luego durante 3 horas a reflujo. Se evapora el alcohol a vacío y se recoge el residuo con 1000 ml de una solución acuosa al 20% de ácido acético. La solución obtenida se lava con éter y se alcaliniza luego por adición de amoníaco, extrayéndose nuevamente con cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. El residuo aceitoso constituido por el compuesto 4a se destila a presión reducida ($E_{b,0,5}$: 95° ; rendimiento, 217 g - 71%).

Se introduce gota a gota una solución de 203,8 g (1,07 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo en 500 ml de cloroformo en una mezcla fuertemente agitada compuesta de 217 g (1,07 moles) de la amina 4a, 113,4 g de carbonato de sodio, 2000 ml de cloroformo y 600 ml de agua. Se mantiene la mezcla durante 8 horas en agitación a la temperatura ambiente, y después de ello la fracción clorofórmica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo aceitoso se solidifica con rapidez y se recristaliza en una mezcla de 400 ml de éter isopropílico y 50 ml de isopropanol. Se aíslan 363 g (95%) del compuesto tosilado 2a (punto de fusión, 84°).

c) Preparación de la tieno[2,3-c]piridina:



5 Se calienta durante 4 horas a reflujo una mezcla de 128,8 g de la sulfonamida 2a obtenida por uno cualquiera de los dos procedimientos antes descritos, 630 ml de HCl 12N y 630 ml de etanol. Después de enfriar, la mezcla se concentra a vacío y el residuo se recoge en agua.

10 La solución acuosa se alcaliniza a continuación por adición de amoníaco y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a vacío. El residuo aceitoso se destila a continuación a presión reducida. Se recogen 37 g (76%) de la tieno-piridina la a 87°, a una presión de 1 mm de Hg.

15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 16 de Julio de 1974, bajo el N° 74 24 633, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-



10
- 1 JUL 1975
1012 014

tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento de preparación de la tieno[3,2-c]piridina o de la tieno[2,3-c]piridina, caracterizado porque se ciclica respectivamente la N-(tienil-3) metil-N-[$(OR)_2$ -2,2]-etil-para-toluensulfonamida o la N-(tienil-2)-metil-N-[$(OR)_2$ -2,2]-etil-para-toluensulfonamida, en las cuales R es un grupo alcohol inferior o los dos grupos R forman juntos un radical alcoholeno
10 de 2 ó 3 eslabones, por tratamiento con un ácido en presencia de un disolvente orgánico inerte.

15 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido es un ácido mineral fuerte seleccionado entre los ácidos clorhídrico, bromhídrico y sulfúrico.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque el disolvente orgánico inerte se selecciona entre dioxano, etanol, isopropanol y butanol.

20 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de ciclización se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50°C y la temperatura de ebullición de la mezcla.

25 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-

11-6-75

- 15 -

~~10~~



dicación 1ª, caracterizado porque se prepara la N-(tienil-3)-metil-N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida por reacción del bromometil-3-tiofeno con la N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida, en las que R tiene el significado dado en la reivindicación 1ª.

5

6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la N-(tienil-3)-metil-N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida por reacción del cloruro de para-toluensulfonilo con la N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-(tienil-3)-metilamina preparada a su vez reduciendo con borohidruro de sodio la base de Schiff formada entre el tienaldehido-3 y el acetal del amino-acetaldehido correspondiente, en las cuales R tiene el significado dado en la reivindicación 1ª.

10

7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la N-(tienil-2)-metil-N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida por reacción del clorometil-2-tiofeno con la N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida, en las cuales R tiene el significado dado en la reivindicación 1ª.

15

20

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara la N-(tienil-2)-metil-N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-para-toluensulfonamida por reacción del cloruro de para-toluensulfonilo con la N- $\left[\text{(OR)}_2 \right]_{-2,2}$ -etil-(tienil-2)-metilamina preparada a su

25



10 218
-1 JUL 1975

vez reduciendo con borohidruro de sodio la base de Schiff formada entre el tionaldehido-2 y el acetal del amino-acetaldehido correspondiente, en las que R tiene el significado dado en la reivindicación 1ª.

5

9ª.- Un procedimiento de preparación de la tiono/3,2-gpiridina o de la tiono/2,3-gpiridina.

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

10

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

Madrid, -1 JUL 1975

P.A.

Alberto *[Signature]*
por Poder

11-6-75

- 17 -

GAM/.

