



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 444644	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

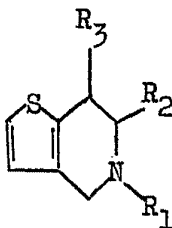
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 2		
31 NUMERO 75/03968 75/23786	32 FECHA 7-2-75 30-7-75	33 PAIS Francia Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIENOPIRIDINA"		
71 SOLICITANTE (S) PARCOR		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 60, Rue de Wattignies, 75579 Paris Cedex 12, Francia		
72 INVENTOR (ES) Emile Braye		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de la tieno-piridina que responden a la fórmula desarrollada:

5



(I)

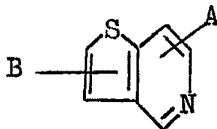
10

en la cual R_1 representa un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, eventualmente sustituido, y R_2 y R_3 representan hidrógeno o un radical alcoholo inferior, arilo o heterocíclico.

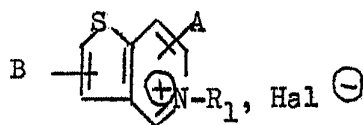
15

Se han descrito ya derivados de la tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c]piridina de este tipo, así como sus aplicaciones en terapéutica y un procedimiento para prepararlos, en la solicitud de patente de Francia Nº 73 03 503, presentada el 1º de febrero de 1973. Según este procedimiento, se condensa un compuesto de fórmula:

20



en la cual A y B representan cada uno al menos un átomo o grupo seleccionado entre el hidrógeno, un halógeno o un grupo hidroxilo, alcoholo inferior, alcoxi inferior, nitro o amino, con un halogenuro de fórmula Hal-R en la cual Hal representa un átomo de halógeno y R es un radical alcoholo, arilo o aralcoholo eventualmente sustituido, obteniéndose así una sal de piridinio de fórmula:

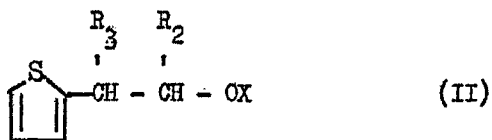


y se hidrogena a continuación la sal de piridinio para obtener el derivado de fórmula (I).

15 Sin embargo, este procedimiento es oneroso y delicado de llevar a la práctica, por el hecho de que requiere manipulaciones numerosas y difíciles.

La presente invención tiene por objeto eliminar estos inconvenientes y proporcionar un procedimiento simple y poco costoso de preparación de los derivados piridínicos previamente citados.

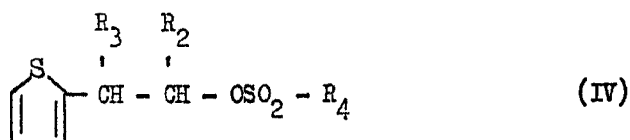
20 La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) antes citada, caracterizado por el hecho de que (a) se hace reaccionar un derivado de fórmula:



en la cual R_2 y R_3 son tales como se han definido para la fórmula (I) y X representa hidrógeno, o un metal alcalino, o un radical Mg-Y en el cual Y representa un halógeno, con un derivado halógeno-sulfonado de fórmula Hal-SO₂-R₄ (III) en la que Hal representa un halógeno y R₄ representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo eventualmente sustituido, obteniéndose así un compuesto de fórmula:

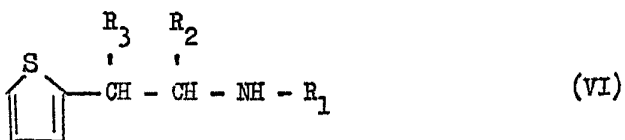
5

10



que (b) se hace reaccionar a continuación con una amina de fórmula R₁-NH₂ (V), en la que R₁ es tal como se ha definido para la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:

15

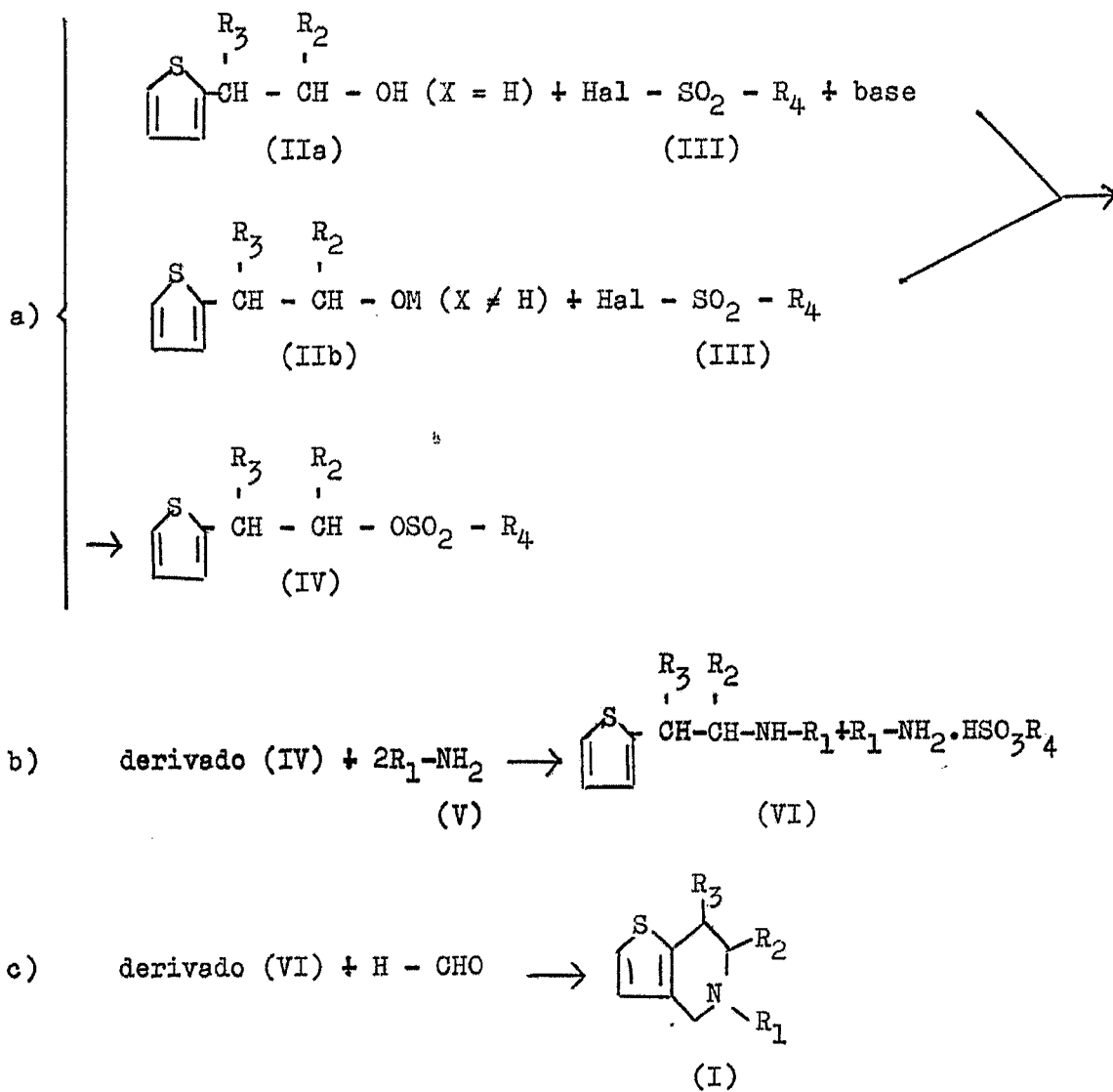


20

que (c) se cicla a continuación por medio de formaldehido para dar el derivado de fórmula (I).

El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse por el esquema de reacción siguiente:

25



tituido, etc., con preferencia el metil-litio, el etil-litio, y el n-butil-litio; derivados de organosodio de fórmula RNa donde R tiene la misma definición que arriba; o derivados orgánicos de potasio de fórmula RK , con la misma definición para R que arriba. La metalación del tiofeno puede realizarse también por una reacción de GRIGNARD que conduce al derivado organomagnesiano correspondiente.

Se puede obtener el derivado de fórmula (IIa) ($X = H$) por hidrólisis del derivado de fórmula (IIb). Si se utiliza el derivado (IIa) en la reacción de la etapa (a) con el derivado halógeno-sulfonado $Hal-SO_2-R_4$, ésta se efectúa en presencia de una base que puede seleccionarse entre las aminas terciarias del tipo trialcohilamina o arildialcohilamina, o entre los derivados de la piridina o de la quinoleína, o también entre los derivados minerales de ácidos débiles (carbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos, alcoholatos metálicos).

Como ejemplos de derivados halógeno-sulfonados utilizables, se pueden citar el cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de triclorometanosulfonilo, el cloruro de trifluorometanosulfonilo, el cloruro de bencenosulfonilo, el cloruro de para-toluenosulfonilo, el fluoruro de m-acetil-bencenosulfonilo o el cloruro de p-bromofenilsulfonilo.

La reacción de aminación de la etapa (b) del procedimiento de la invención se efectúa ventajosamente utilizando un exceso de la amina R_1-NH_2 que puede recuperarse fácilmente y recircularse para una operación ulterior.

Esta reacción se efectúa ventajosamente en caliente en un

disolvente polar tal como, por ejemplo, acetonitrilo, etanol o piridina.

5 Según un modo de puesta en práctica, la reacción de ciclización de la etapa (c) por medio de formaldehído se efectúa en una sola etapa ventajosamente en medio ácido en un disolvente inerte, tal como agua o etanol o una mezcla de ambos, o en cualquier otro disolvente estable en medio ácido. Es ventajoso operar a la temperatura de ebullición del disolvente y sobre una mezcla equimolecular de derivado de fórmula (VI) y formaldehído.

10 Según otro modo de realización, se pueden obtener los compuestos de fórmula I buscados con un rendimiento mejorado realizando la ciclización en dos etapas distintas, a saber:

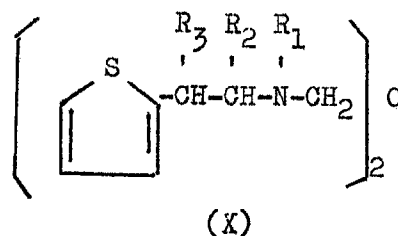
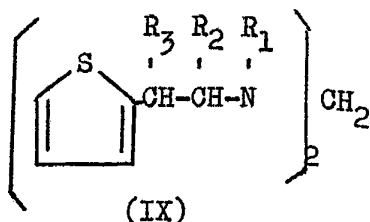
- a) reacción del formaldehído sobre el derivado de fórmula VI en medio acuoso, y aislamiento del producto exento de agua, y después
b) reacción de los compuestos obtenidos en a) con una solución de ácido clorhídrico seco en un disolvente polar aprótico.
- 15

La preparación de los compuestos de fórmula I por el modo operatorio descrito arriba permite alcanzar rendimientos del orden de 80% en tanto que los mismos son de 40% aproximadamente por la ciclización directa.

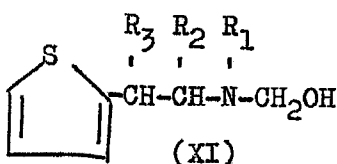
20 Los compuestos obtenidos a la salida de la etapa a) de reacción del formaldehído sobre el compuesto de fórmula VI, tienen una estructura mal definida que puede, a título puramente indicativo, estar representada por las estructuras de tipo siguiente:

25

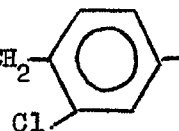
5



10



El compuesto IX en el que $R_3 = R_2 = H$, y $R_1 =$



15

ha sido aislado de la mezcla y caracterizado por análisis elemental y por espectroscopía R.M.N.

20

Es esencial que el o los productos de adición del formaldehído sobre el compuesto de fórmula (VI) se aislen y se obtengan exentos de agua. Sin embargo, pueden utilizarse en la etapa siguiente en solución en un disolvente inerte, tal como el benceno, el tolueno o cualquier otro disolvente compatible con la naturaleza de los productos, siendo el punto esencial que una tal solución sea anhidra.

25

El o los productos obtenidos en la etapa a) se añaden a una solución de ácido clorhídrico seco en un disolvente polar aprótico, con preferencia dimetilformamida. Igualmente, pueden utilizarse otros disolventes de naturaleza análoga como el sulfóxido de dimetilo, la N-metil-

pirrolidona, la N,N-dimetilacetamida, etc. Es útil seleccionar el disolvente de tal modo que el clorhidrato del compuesto de fórmula I sea lo menos soluble posible en él, con el fin de facilitar el aislamiento del producto final.

5 Se constata que en muchas ocasiones la conversión del compuesto de fórmula VI no es total y que esta amina permanece a menudo en solución, mientras que la mayor parte del clorhidrato del compuesto de fórmula I precipita en forma de cristales. Es entonces muy fácil convertir en una segunda operación la parte del compuesto de fórmula VI todavía no transformada operando como sigue:

20

 El filtrado de la operación de ciclización [véase b)] se neutraliza por medio de una solución acuosa de una base para liberar los compuestos de fórmula VI y I, que se extraen juntamente con un disolvente no miscible con el agua. Esta solución, que contiene los compuestos de fórmula VI y I, se agita con formol acuoso de manera análoga a la descrita en a) para transformar el compuesto de fórmula VI en uno o varios productos idénticos a los obtenidos en a). Se seca la fase orgánica que contiene estos productos, así como el compuesto de fórmula I que no sufre ninguna alteración. La solución seca puede concentrarse o utilizarse como tal para sufrir la ciclización por la misma operación que la descrita en b). Se observa así la precipitación del clorhidrato del compuesto de fórmula VI en forma cristalina. Las aguas madres contienen todavía clorhidrato del compuesto de fórmula I y muy poco clorhidrato del compuesto de fórmula VI. Es posible recircular todavía una vez este

15

20

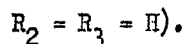
25

En la etapa de ciclización b) se pueden añadir también los reactivos en un orden inverso, es decir añadir la solución de ácido clorhídrico en el disolvente polar a la mezcla de aminas (del tipo IX, X, XI). Sin embargo, se observa entonces que los rendimientos son generalmente menos buenos y variables en función de las condiciones.

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

EJEMPLO 1 - Preparación de la (cloro-2 bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina (en forma de clorhidrato).

1 - Preparación del (tienil-2)-2-etanol (derivado IIa);



Se añaden 100 moles de butil-litio (6,40 Kg), en solución en 64 litros de hexano, a 110 moles de tiofeno (8,75 litros), mezclados con 10 litros de tetrahidrofurano seco en atmósfera inerte (nitrógeno). La reacción exotérmica se efectúa a reflujo; la adición de butil-litio se hace en 1 hora y 30 minutos utilizando medios de enfriamiento apropiados; el medio de reacción se enfría a continuación hasta aproximadamente 10°C y se añade una solución de 105 moles (4,62 Kg) de óxido de etileno disueltos en 10 litros de tetrahidrofurano. La reacción es exotérmica y la temperatura se mantiene por debajo de 25°C por enfriamiento. La duración de esta operación es de aproximadamente 1 hora. Precipita el tienil-alcoholato de litio.

Se añade a continuación ácido clorhídrico 6N hasta la neutralización del medio de reacción. La capa orgánica se separa a continua-

ción, se concentra, y el residuo se destila a presión reducida. Se obtienen 12,47 kg (rendimiento, 79%) de (tienil-2)-2 etanol.

2 - Preparación del para-toluensulfonato de (tienil-2)-2-etilo.

8,32 kg (65 moles) del (tienil-2)-2-etanol obtenido en (1) se mezclan con 12,68 kg (66,6 moles) de cloruro de para-toluensulfonilo y 6,8 kg (67,2 moles) de trietilamina y con 63 litros de éter di-isopropílico a la temperatura ambiente. Después de 70 horas de agitación, la mezcla de reacción se vierte sobre 40 litros de agua. La fase orgánica se lava con agua carbonatada, y luego con agua pura hasta neutralidad, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporación del disolvente, se obtienen 16,62 kg (rendimiento 90,60%) de para-toluensulfonato de (tienil-2)-2 etilo.

3 - Preparación del clorhidrato de N-(cloro-2-bencil)-(tienil-2)-2 etilamina.

850 g (3 moles) de para-toluensulfonato de (tienil-2)-2-etilo y 850 g (6 moles) de orto-clorobencilamina se disuelven en 5,2 litros de acetonitrilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 h 30 min. Después de enfriamiento, se eliminan por filtración 630 g de para-toluensulfonato de orto-clorobencilamina. El filtrado se concentra y el residuo se toma de nuevo con éter di-isopropílico y 500 ml de hidróxido de sodio 2N. La fase orgánica se separa, y se acidifica luego con ácido clorhídrico 3N. El clorhidrato formado precipita, se recoge por filtración, se filtra con succión y se lava con acetona. Se recogen así 684 g del clorhidrato de N-(cloro-2-bencil)-(tienil-2)-2-etilamina (rendimiento, 78%).

Este compuesto puede obtenerse también directamente pasando por el derivado (IIb) de la manera siguiente.

5 En una solución de 87,5 ml de tiofeno (1,1 mol) en 100 ml de tetrahidrofurano, se añade, a una temperatura comprendida entre 35 y 39°C, una solución de 64 g de butil-litio (1 mol) en 1 litro de hexano. Se enfría la mezcla a 10°C y se añade una solución de 48 ml de óxido de etileno (1,08 moles) en 50 ml de tetrahidrofurano, de manera tal que la temperatura no sobrepase los 25°C.

10 El medio de reacción se enfría a continuación a -20°C y se añade una solución de 190,50 g (1 mol) de cloruro de para-toluensulfonilo en 250 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura hacia -20°C. Se lleva a continuación la temperatura de la mezcla a 0°C y se introducen 282 g (2 moles) de orto-clorobencilamina.

15 Después de un calentamiento a reflujo durante 18 horas, se enfría y se añaden 600 ml de agua. La fase acuosa se extrae con éter diisopropílico, y las fases orgánicas reunidas se concentran. El residuo aceitoso se toma de nuevo en éter di-isopropílico y 520 ml de ácido clorhídrico 4N. Precipita el clorhidrato de N-(cloro-2-bencil)(tienil-2)-2-etilamina; después de filtrar con succión y lavado con acetona, se
20 recogen 112 g (rendimiento global calculado a partir del butil-litio: 39%).

4 - Preparación del clorhidrato de (cloro-2 bencil)-5-tetra-
hidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridina.

25 15 g (0,052 moles) del compuesto obtenido en (3), 100 ml de agua y 5 ml de una solución acuosa de formaldehido al 35% (0,058

moles) se calientan a 90°C durante 15 minutos, y se adicionan luego de 100 ml de ácido clorhídrico 2N, calentándose seguidamente a 90°C durante 1 hora y 30 minutos. Después de enfriar, se separa por filtración un precipitado ligero. La fase acuosa se alcaliniza con NaOH 2N y se extrae luego con 350 ml de éter di-isopropílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra, lo que proporciona 11,32 g de un aceite anaranjado claro.

Este aceite, disuelto en éter isopropílico y adicionado de HCl seco, produce un precipitado de 10 g de clorhidrato que se purifica por recristalización en etanol absoluto hirviendo (rendimiento, 64%).

EJEMPLO 2. Preparación de la (cloro-2 bencil)-5-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridina (en forma de clorhidrato).

1 - Preparación del tosilato de (tienil-2)-1-propanol-2

A una solución enfriada a 0°C de 135 g (0,71 moles) de cloruro de tosilo en 360 ml de piridina seca, se añade gota a gota una solución de 98,1 g (0,69 moles) de (tienil-2)-1-propanol-2 en 360 ml de piridina seca.

La mezcla se conserva en el frigorífico durante 65 horas y se vierte luego en 2,5 litros de agua fría. El precipitado formado se filtra, se enjuaga con agua y se seca después. (Rendimiento: 182,8 g; 89%; punto de fusión = 68°).

2 - Preparación del clorhidrato de la N-orto-clorobencilmetil-1-(tienil-2)-2-etilamina.

Una mezcla de 18,2 g (0,0615 moles) de tosilato obtenido en

(1), 17,4 g (0,123 moles) de orto-clorobencilamina y 50 ml de tolueno se lleva a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, se añaden 50 ml de agua y 35 ml de sosa 2N y se extrae con éter. La fase etérea se trata bajo fuerte agitación con una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico. El precipitado que se separa se filtra, se lava con éter y se seca después. (Rendimiento: 11,6 g; 66% punto de fusión 166°).

3 - Preparación de la o-clorobencil-5-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina (en forma de clorhidrato).

Una mezcla de 1 g del clorhidrato de la amina obtenida en (2), 20 ml de agua, 3 ml de formol en solución acuosa al 35% y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se lleva a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se alcaliniza con una solución de sosa 2N y se extrae con éter. La fase etérea se seca y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente, benceno-acetato de etilo, 7/3).

La o-clorobencil-5-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina así obtenida se disuelve en éter y se trata con un equivalente de ácido clorhídrico disuelto en éter. El clorhidrato formado se recristaliza en una mezcla éter di-isopropílico-alcohol isopropílico. (Rendimiento, 300 mg; 28%; punto de fusión: 178-182°).

EJEMPLO 3 - Preparación del clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c]piridina por ciclización en dos etapas.

a) A 2515 g (10 moles) de N-(cloro-2-bencil)-(tienil-2)-2-etilamina se añaden, agitando, 946 g de formaldehído al 35% (11 moles)

en agua. La reacción es inmediata y ligeramente exotérmica. Se decanta la fase acuosa, se lava con agua y se seca la fase orgánica por azeotropía. Se obtienen así 2780 g de productos intermedios de la etapa a).

5 b) La mezcla de productos intermedios así obtenida se vierte sobre 5 l. de una solución 5N de HCl en dimetilformamida. La reacción es exotérmica y la temperatura se eleva a 45-50°C, manteniéndose entre dichos límites por enfriamiento exterior. La adición se realiza en 30 min aproximadamente. Diez minutos después del final de la adición comienza a precipitar el clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-
10 4,5,6,7-tieno [3,2-c] -piridina. Se enfría hasta la temperatura ambiente y cuando la precipitación ha terminado, se filtra y se lava con acetona el precipitado (1920 g). El filtrado contiene además 330 g del producto buscado y 325 g de N-(cloro-2-bencil)-(tienil-2)-2-etilamina. El grado de conversión de esta amina es por tanto de 87,1% y el rendimiento
15 en (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno [3,2-c] piridina es del 86%, cuya mayor parte se encuentra en estado precipitado.

Con el fin de recuperar la amina de partida que no ha reaccionado y el producto buscado no precipitado, se somete el filtrado al tratamiento siguiente.

20 Se vierte el filtrado sobre agua que contiene sosa; se extraen las aminas liberadas con cloruro de metileno, que puede eliminarse o no por un nuevo tratamiento con formol y una nueva ciclisación según un modo operatorio similar al descrito arriba. Los grados de conversión y los rendimientos basados en la N-(cloro-2-bencil)-(tienil-2)-2-etilamina contenida en el filtrado de la operación principal son aproximada-
25

mente los mismos.

Los derivados de las tablas I y II siguientes se han preparado por los procedimientos descritos arriba.

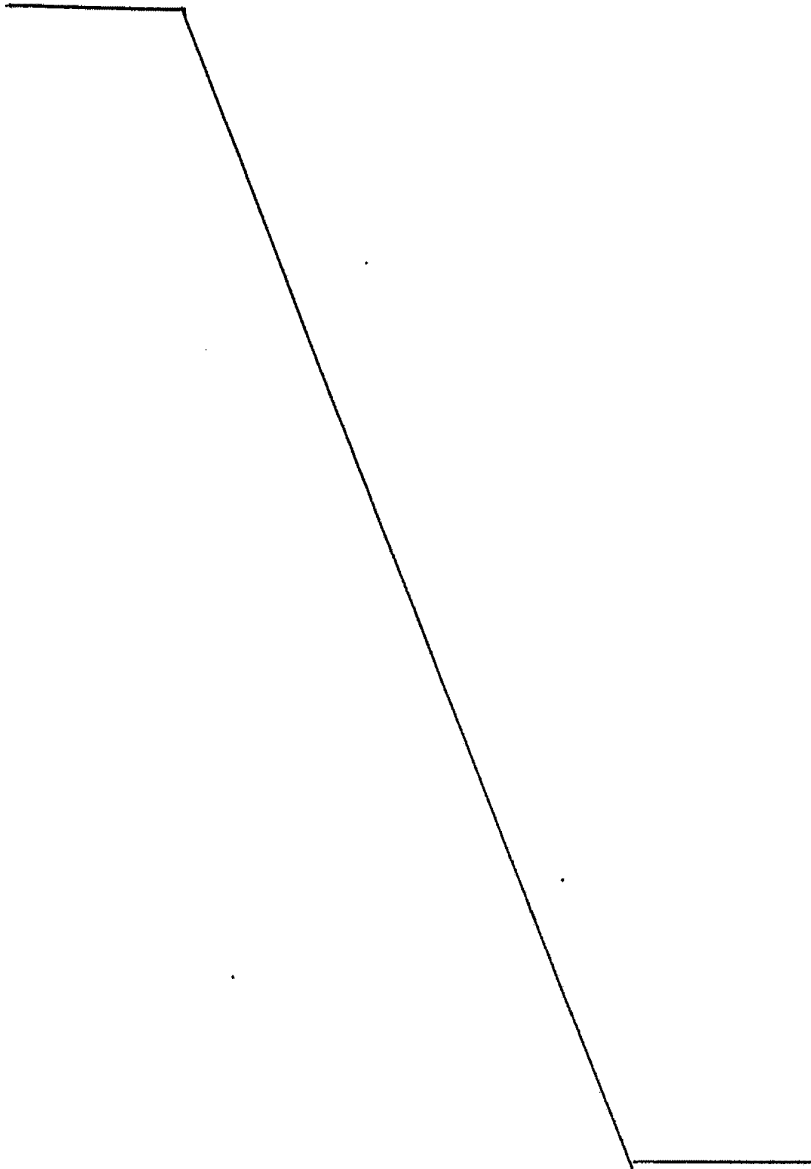
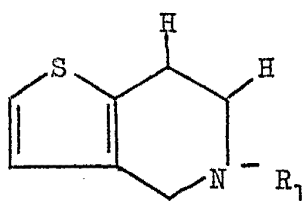


TABLA I



<u>Nº de compuesto</u>	<u>R₁</u>	<u>Pto. fusión o ebullición</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
1	CH ₃	ebull. 52-54º/0,1 mm Hg	39
2	(CH ₂) ₆ CH ₃	ebull. 118º/0,5 mm Hg	42
3		240º (clorhidrato)	40
4		208-210º (clorhidrato)	46
5		215º (clorhidrato)	47
6		260º (clorhidrato)	38
7		168º (maleato)	48

TABLA I (Continuación)

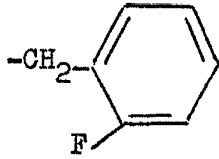
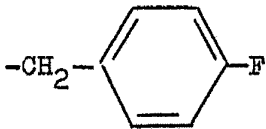
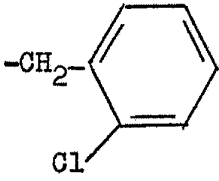
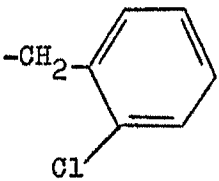
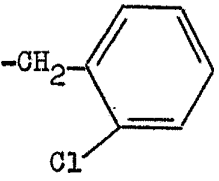
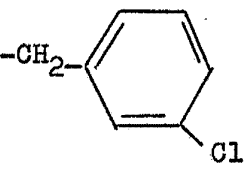
<u>Nº de compuesto</u>	<u>R₁</u>	<u>Pto. fusión o ebullición</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
8		216º (yodometilato)	51
9		215º (clorhidrato)	50
10		190º (clorhidrato)	38
11		212º (maleato)	44
12		182º (yodometilato)	48
13		200º (clorhidrato)	46

TABLA I (Continuación)

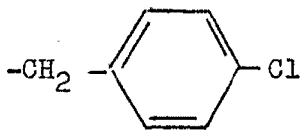
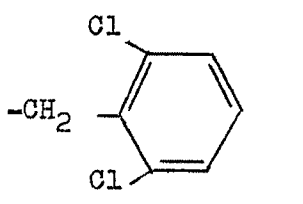
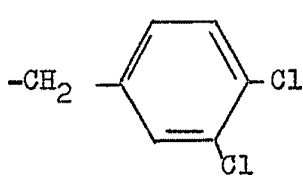
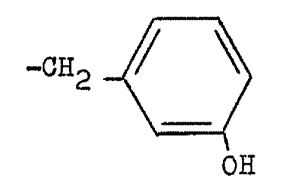
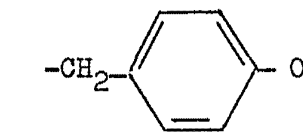
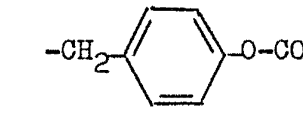
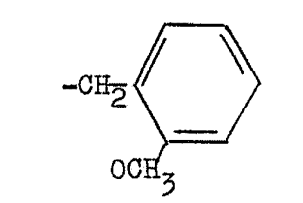
<u>Nº de compuesto</u>	<u>R₁</u>	<u>Pto. fusión o ebullición</u>	<u>Rendimiento (%)</u>
14		240º (clorhidrato)	52
15		200º (clorhidrato)	49
16		210º (clorhidrato)	32
17		122º	38
18		240º (clorhidrato)	49
19		86º	43
20		90º	34

TABLA I (Continuación)

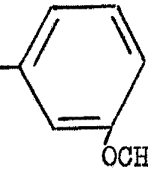
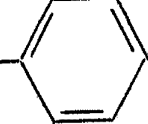
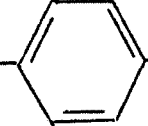
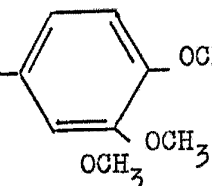
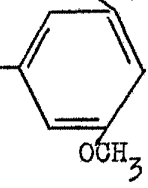
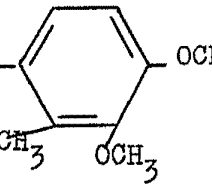
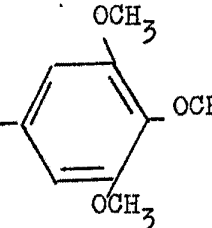
Nº. del compuesto	R ₁	Pto. fusión o ebullición	Rendimiento (%)
21	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	200º (clorhidrato)	46
22	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	215º (clorhidrato)	52
23	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	100º (yodometilato)	48
24	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	210º (clorhidrato)	35
25	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	195º (clorhidrato)	41
26	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	196-198º (clorhidrato)	43
27	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	205º (clorhidrato)	32

TABLA I (Continuación)

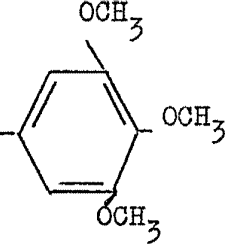
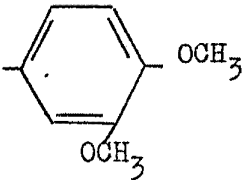
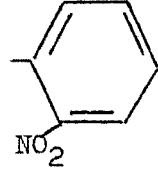
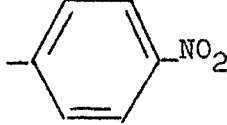
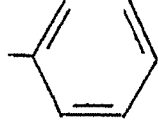
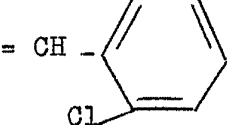
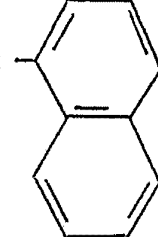
Nº. del compuesto	R ₁	Pto. fusión o ebullición	Rendimiento (%)
28	$-\text{CH}_2-$ 	195° (yodometilato)	46
29	$-\text{CH}_2-$ 	230-235° (clorhidrato)	38
30	$-\text{CH}_2-$ 	180° (clorhidrato)	48
31	$-\text{CH}_2-$ 	119 - 121°	46
32	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	226° (clorhidrato)	38
33	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 	176° (clorhidrato)	29
34	$-\text{CH}_2-$ 	120°	48

TABLA I (Continuación)

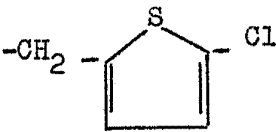
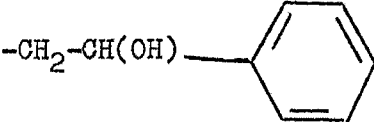
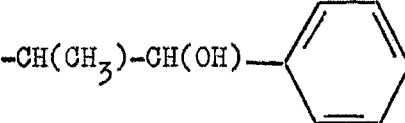
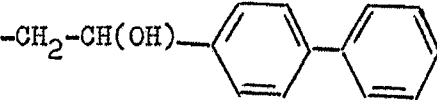
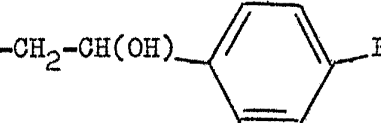
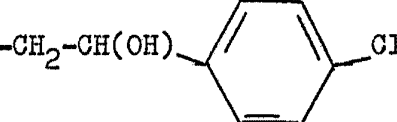
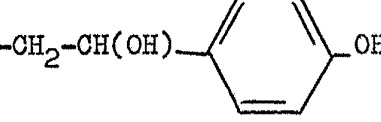
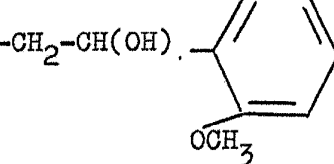
Nº. del compuesto	R ₁	Pto. fusión o ebullición	Rendimiento (%)
35		200º (clorhidrato)	37
36		164-166º (clorhidrato)	42
37		230º (clorhidrato)	51
38		210º (clorhidrato)	55
39		124º	47
40		195º (clorhidrato)	41
41		216-218º (clorhidrato)	44
42		224º (clorhidrato)	37

TABLA I (Continuación y final)

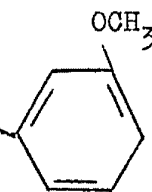
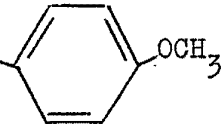
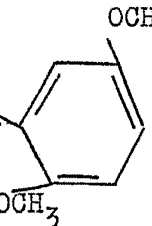
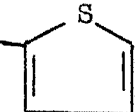
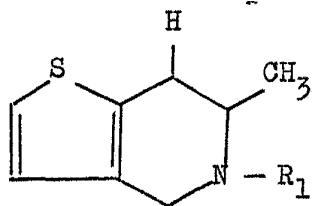
Nº. del Compuesto	R ₁	Pto. fusión o ebullición	Rendimiento (%)
43	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 	170º (clorhidrato)	38
44	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 	206-208º "	42
45	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 	106º	41
46	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 	150º (fumarato)	48

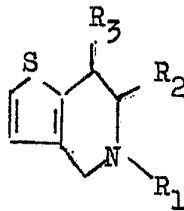
TABLA II



Nº. del compuesto	R ₁	Pto. fusión o ebullición	Rendimiento (%)
47		190-194º (clorhidrato)	39
48		179-180º (clorhidrato)	32
49		178-180º (clorhidrato)	44

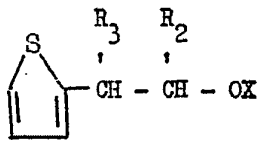
REIVINDICACIONES

1^a.-- Un procedimiento de preparación de derivados de la tieno-
 5 piridina de fórmula:



(I)

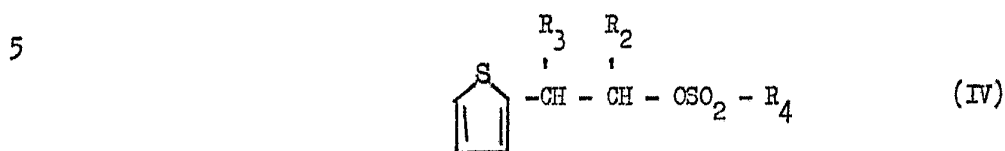
en la cual R_1 representa un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, even-
 tualmente sustituido, y R_2 y R_3 representan hidrógeno o un radical al-
 cohilo inferior, arilo o heterocíclico, caracterizado por el hecho de que
 15 (a) se hace reaccionar un derivado de fórmula:



(II)

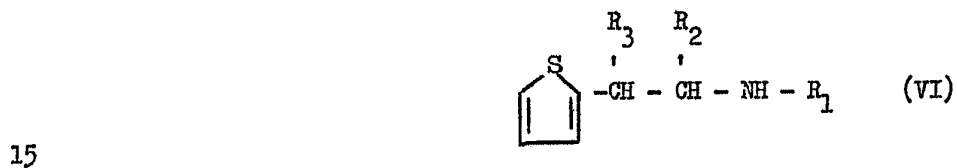
en la cual R_2 y R_3 son tales como se han definido para la fórmula (I) y
 X representa hidrógeno, o un metal alcalino, o un radical MgY en el que
 Y representa un halógeno, con un derivado halógeno-sulfonado de fórmula
 25 Hal-SO₂-R₄ (III) en la que Hal representa un halógeno y R₄ representa

un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo eventualmente sustituido, obteniéndose así un compuesto de fórmula:



que (b) se hace reaccionar a continuación con una amina de fórmula $\text{R}_1\text{-NH}_2$ (V), en la que R_1 es tal como se ha definido para la fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:

10



que (c) se cicliza a continuación por medio de formaldehído para dar el derivado de fórmula (I).

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que la reacción de la etapa (a) se efectúa en presencia de una base orgánica o mineral si se utiliza un derivado de fórmula (II) en el que X es hidrógeno.

20

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que se utiliza en la etapa (a) un derivado de fórmula (II) en el que X representa un átomo de litio.

25

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el derivado halogeno-sulfonado de fórmula (III) es cloruro de metanosulfonilo, cloruro de triclorometanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de para-toluensulfonilo, fluoruro de m-acetilbencenosulfonilo ó cloruro de p-bromofenilsulfonilo.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la etapa (b) utilizando un exceso de la amina.

10 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la ciclización de la etapa (c) en una sola etapa en medio ácido en un disolvente inerte.

15 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se efectúa la ciclización en dos etapas sucesivas: a) reacción del formaldehído sobre el compuesto de fórmula VI, en medio acuoso, y aislamiento del producto exento de agua, y a continuación b) reacción de los compuestos obtenidos en a) con una solución de ácido clorhídrico seco en un disolvente polar aprótico.

20 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el disolvente polar aprótico es la dimetilformamida.

9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que el disolvente polar aprótico es el sulfóxido de dimetilo, la N-metilpirrolidona ó la N,N-dimetilacetamida.

25

10ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de tienopiridina.

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

5

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

Madrid, **27 ENE. 1976**
P.A.

ALBERTO DE MENDOZA
Por Poder
