



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			24.3.76		

P.- 62.395
N/Dossier
No. 72/76

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	75/17009		30.5.75		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	67	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIENO-(3,2-c)-PIRIDINA Y DERIVADOS DE LA MISMA"	

71	SOLICITANTE (S)
PARCOR	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
60, Rue de Wattignies, 75579 Paris Cedex 12, Francia	

72	INVENTOR (ES)
Alain Heymes y Jean-Pierre Maffrand	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

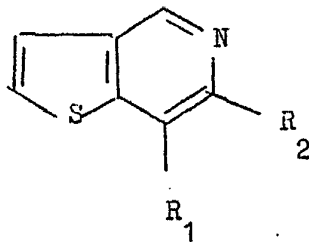


P.- 62.395

N/Dossier N° 72176

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar tieno-(3,2-c)-piridina y derivados de la misma que responden a la fórmula siguiente:

5



(I)

10

donde R_1 representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, y R_2 representa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo o bencilo, eventualmente sustituido con al menos un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo o nitro.

15

Por grupos alcoholo o alcoxi inferiores se entienden aquí los grupos que contienen de 1 a 6 áto-

20



mos de carbono.

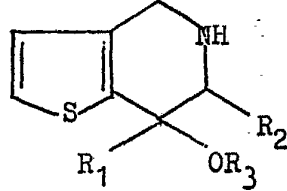
Algunos procedimientos para preparar tieno-
-(3,2-c)-piridina han sido descritos por numerosos
autores, pero nunca ha sido posible poner a punto un
5 procedimiento de síntesis poco costoso, que proporcione
el producto derivado con buenos rendimientos.

Así, L.H. KLEMM, J. SHABNOY, D.R. McCOY y
W.K. KIAND (Heterocyclic Chem. 5, 883, 1968, e ibid.
6, 813, 1969) han descrito una síntesis por termolisis
10 a 600°C del benciltio-1-(piridil-4)-2-etano, con ren-
dimientos poco elevados.

S. GRONOWITZ y E. SANDBERG (Arkiv. Kemi 32,
217, 1970, e ibid., 32, 249, 1970) han efectuado en
cuatro etapas, difíciles de transporner a la escala
15 industrial, la síntesis del derivado de fórmula (I) a
partir de tiofeno-2-carboxaldehido.

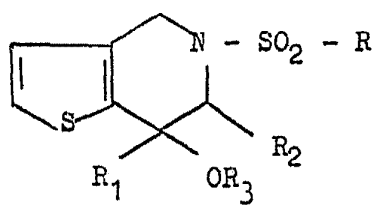
La presente invención tiene por objeto pro-
porcionar un procedimiento de síntesis poco oneroso,
que permite obtener con buenos rendimientos la tieno-
20 -(3,2-c)-piridina y sus derivados de la anterior fórmu-
la (I), que son compuestos intermedios preciosos en
la industria química e industria farmacéutica.

El procedimiento según la invención se carac-
teriza porque se hace reaccionar un compuesto de fór-
25 mula (II):



(II)

5 donde los radicales R_1 y R_2 tienen los significados da-
dos antes, y R_3 representa hidrógeno o un radical alco-
hilo o bencilo eventualmente sustituido, con un deriva-
do halogenosulfonado de fórmula $\text{Hal-SC}_2\text{-R}$ (III), donde
Hal representa un halógeno y R representa un grupo al-
10 cohilo, arilo o aralcohilo eventualmente sustituido, ob-
teniéndolo así un derivado sustituido en el nitrógeno, de
fórmula (IV):



(IV)

15 en la que los diferentes símbolos tienen los signifi-
cados antes citados, y se calienta el derivado sulfo-
20 nado de fórmula (IV), en presencia de un ácido, para
obtener el compuesto de fórmula (I).

La reacción de sustitución con el derivado
halogenasulfonado de fórmula (III) (reacción de
25 Schotten-Baumann) se efectúa habitualmente en un disol-



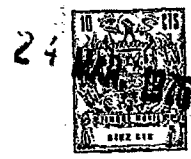
5 vente orgánico tal como cloruro de metileno o cloroformo, y en presencia de un fijador del ácido halohídrico que se libera en el curso de la reacción, especialmente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico, por ejemplo.

 A título de ejemplos de derivados de fórmula (III) se citarán el cloruro de metanosulfonilo, cloruro de triclorometanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de paratoluensulfonilo, fluoruro de m-acetilbencenosulfonilo y cloruro de p-bromofenilsulfonilo.

 El compuesto sulfonado de fórmula (IV), por calentamiento a reflujo durante un tiempo de tres a seis horas, en solución en un disolvente orgánico tal como dioxano, o un alcohol inferior tal como etanol o propanol, y en presencia de un ácido mineral fuerte tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, por ejemplo, proporciona el compuesto buscado de fórmula (I).

 Los compuestos de partida de fórmula (II) han sido descritos, así como su preparación:

 a) los derivados en los que R_1 , R_2 y R_3 representan hidrógeno, en la solicitud de patente francesa nº 74 24 631, presentada el 16 de julio de 1.974,



b) los derivados en los que R_3 representa un radical alcoholilo o bencilo, en la solicitud de patente francesa nº 75 16635, presentada el 28 de mayo de 1975.

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

Ejemplo 1

10 Preparación de tieno-(3,2-c)-piridina a partir de metoxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

A una mezcla enérgicamente agitada de 102,75 gramos (0,5 moles) de clorhidrato de metoxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina, 172,5 gramos (1,25 moles) de carbonato potásico, 250 ml de agua y 750 ml de cloruro de metileno se añade, en veinte minutos, una solución de 95,25 gramos (0,5 moles) de cloruro de tosilo en 700 ml de cloruro de metileno. Luego se agita enérgicamente el medio de reacción durante dos horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se decanta y somete a extracción con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a vacío. Se obtienen 156,5 gramos del compuesto sulfonado de fórmula (IV)

15

20

25



(p.f. = 120°C; rendimiento: 97%).

Se calienta durante tres horas a reflujo, bajo nitrógeno, una mezcla de 10 gramos (0,031 moles) del compuesto sulfonado antes obtenido, 30 ml de ácido clorhídrico 12 N y 175 ml de dioxano. La fase orgánica se decanta y se concentra a vacío. El residuo se une a la fase acuosa, y la solución obtenida se somete a extracción con éter isopropílico, se hace básica con una solución de hidróxido sódico concentrado, y se somete de nuevo a extracción con cloruro de metileno. Las fracciones clorometilénicas se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, y luego se concentran a vacío. Por destilación del residuo se obtienen 2,6 gramos de tieno-(3,2-c)-piridina (punto de ebullición a 0,2 mm de Hg: 72°C; p.f. < 50°C; rendimiento: 63%).

Utilizando la misma forma de operación se obtienen:

Ejemplo 2

Tieno-(3,2-c)-piridina a partir de hidroxii-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

Ejemplo 3



Metil-6-tieno-(3,2-c)-piridina (p.f. = 70°C) a partir de metoxi-7-metil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

5 Ejemplo 4

Metil-7-tieno-(3,2-c)-piridina (p.f. < 50°C) a partir de metoxi-7-metil-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

Análisis C_8H_7NS

10 Calculado, % : C 64,39; H 4,73; N 9,39

Hallado: 64,51 4,62 9,65

Ejemplo 5

15 Fenil-6-tieno-(3,2-c)-piridina (p.f. = 105°C) a partir de metoxi-7-fenil-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

Análisis $C_{13}H_9NS$

Calculado, % : C 73,90; H 4,30; N 6,63

Hallado: 74,13 4,28 6,48

20

Ejemplo 6

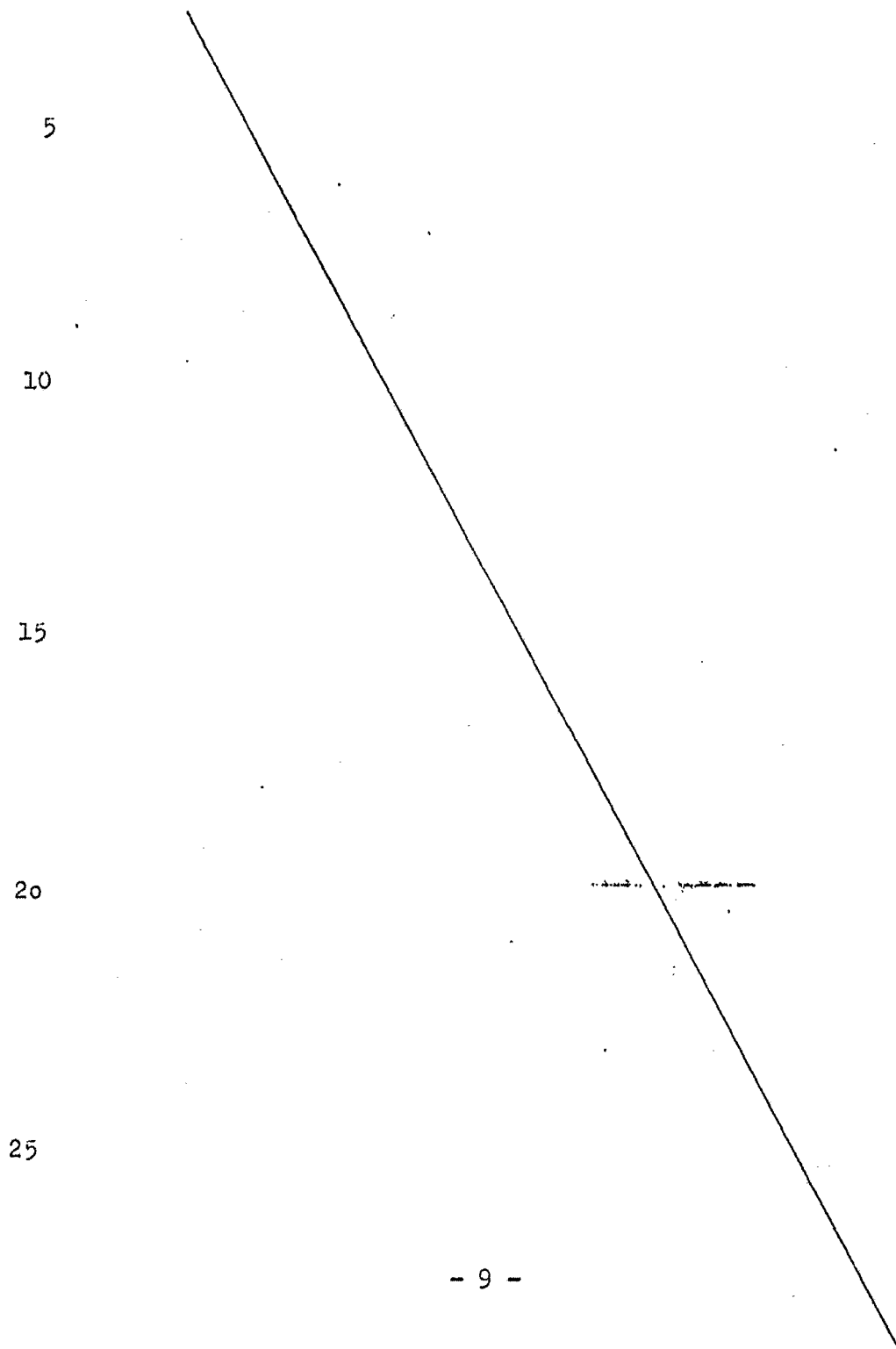
Dimetil-6,7-tieno-(3,2-c)-piridina, p.eb. 0,5 = 128°C, a partir de dimetil-6,7-metoxi-7-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-(3,2-c)-piridina.

25 Análisis C_9H_9NS



Calculado, % : C 66,22; H 5,56; N 8,58

Hallado : 65,99 5,71 8,66





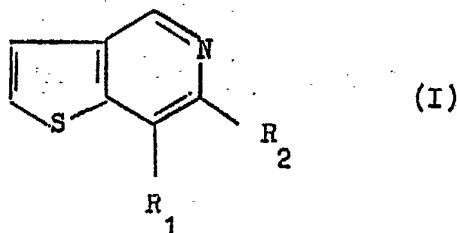
- REIVINDICACIONES -

5

10 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para preparar tieno-(3,2-c)-piridina y derivados de la misma de fórmula:

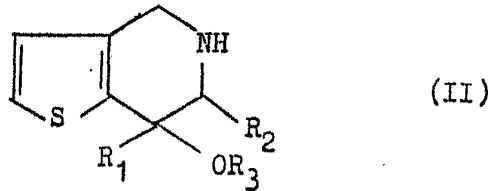
15



20 donde R₁ representa hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y R₂ representa hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo o bencilo eventualmente sustituido con al menos un átomo de halógeno
25 no o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo o nitro, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):

5

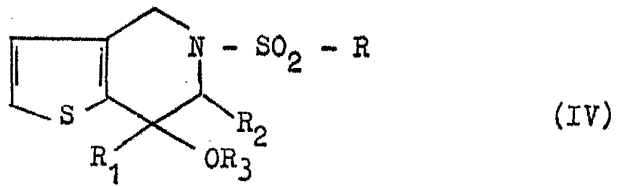


10

en la que los radicales R₁ y R₂ tienen los significados antes dados, y R₃ representa hidrógeno o un radical alcoholo o bencilo eventualmente sustituido, con un derivado halogenosulfonado de fórmula Hal - SO₂ - R (III), donde Hal representa un halógeno y R representa un grupo alcoholo, arilo o aralcoholo eventualmente sustituido, obteniendo así un derivado sustituido en el nitrógeno, de fórmula:

15

20



25

Pg



donde los diferentes símbolos tienen los significados antes citados, y se calienta el derivado sulfonado de fórmula (IV), en presencia de un ácido, para obtener el compuesto de fórmula (I).

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la reacción del compuesto de fórmula (II) con el derivado halogenosulfonado de fórmula (III) en un disolvente orgánico, en presencia de un agente de fijación de ácido halohídrico.

10

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente orgánico es cloruro de metileno o cloroformo.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el agente de fijación del ácido halohídrico es un carbonato de metal alcalino.

15


5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el carbonato de metal alcalino es carbonato potásico.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se efectúa la transformación del derivado sulfonado de fórmula (IV) por calentamiento a reflujo en un disolvente orgánico.

20

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, caracterizado porque el disolvente orgánico es

25

24 MAR. 1976


dioxano o un alcohol inferior.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado porque el alcohol inferior es etanol o propanol.

5 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido es un ácido mineral fuerte.


10 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque el ácido es ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

11ª.- Procedimiento para preparar tieno-(3,2-c)-piridina y derivados de la misma.

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

15 Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 24 MAR. 1976

P.A. 
Fernando de Elzaburo
Por Poder.

26.2.76/RTA.-

