

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



CONCEDIDA

RAN 4070/48

PATENTE DE INVENCION

NUMERO 456400
FECHA DE PRESENTACION 22 FEB. 1977

(10) A 1

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO A 1268/76 83/77	(32) FECHA 23 Febrero 1976 5 Enero 1977	(33) PAIS Austria Suiza
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTIACINA"		
(71) SOLICITANTE (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea (Suiza)		
(72) INVENTOR (ES) Dieter Binder Otto Hromatka Rudolf Pfister Paul Zeller		
(73) TITULAR (ES) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A .		
(74) REPRESENTANTE DON JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial Propiedad Industrial		

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

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

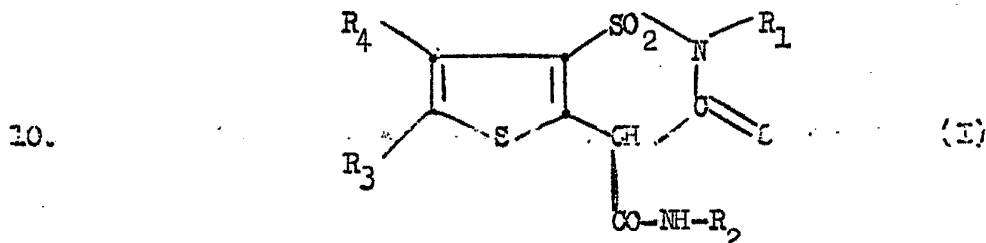
UNE A-4 MOD. 3108

20 JUN 1978

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de tiacina. Mas particularmente el invento se refiere a la preparación de derivados de tienotiacina.

5. Los derivados de tienotiacina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en donde

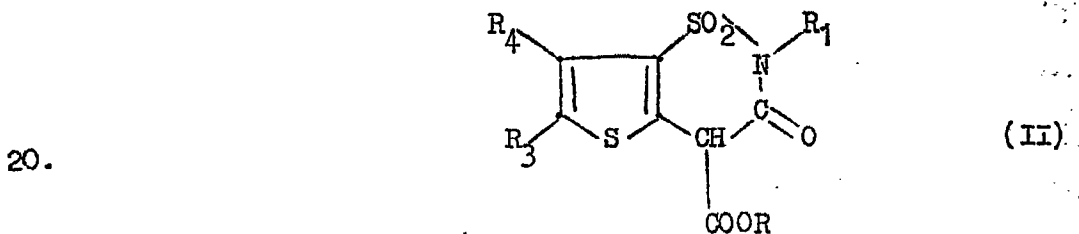
15. R₁ representa un grupo de alquilo inferior,
R₂ representa el radical de un heterociclo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos y que se substituye, opcionalmente, por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un radical fenílico que se substituye, opcionalmente, por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, nitro, trifluorometilo o alcoxilo inferior y
20. R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo inferior,
25. y sus sales.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir también en la forma tautomérica de la fórmula general

- lico y R₂ representa, de preferencia, 2-tiazolilo, 5-metil-3-isozazolilo o 2-piridilo. Otras definiciones preferidas de R₂ son 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 2-tolilo, 2,5-diclorofenilo, 4-nitro-2-tolilo, 4-yodofenilo y 4-n-butilfenilo.

10. Ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula I son 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina y 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina.

15. Según el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de tienotiacina (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



25. on donde R representa un grupo de alquilo inferior y R₁, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado, con una amina de la fórmula general

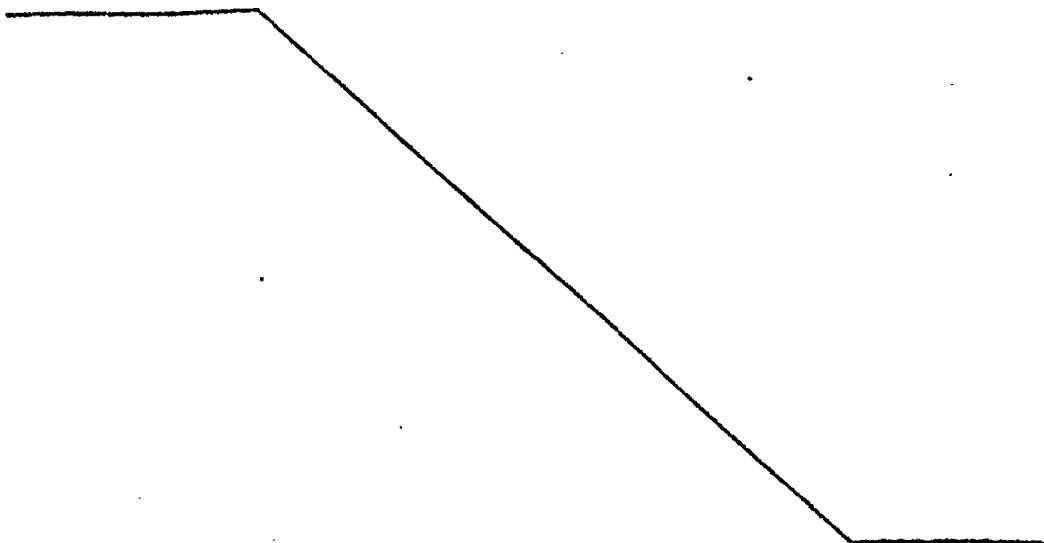


- en donde R₂ tiene el significado antes indicado,

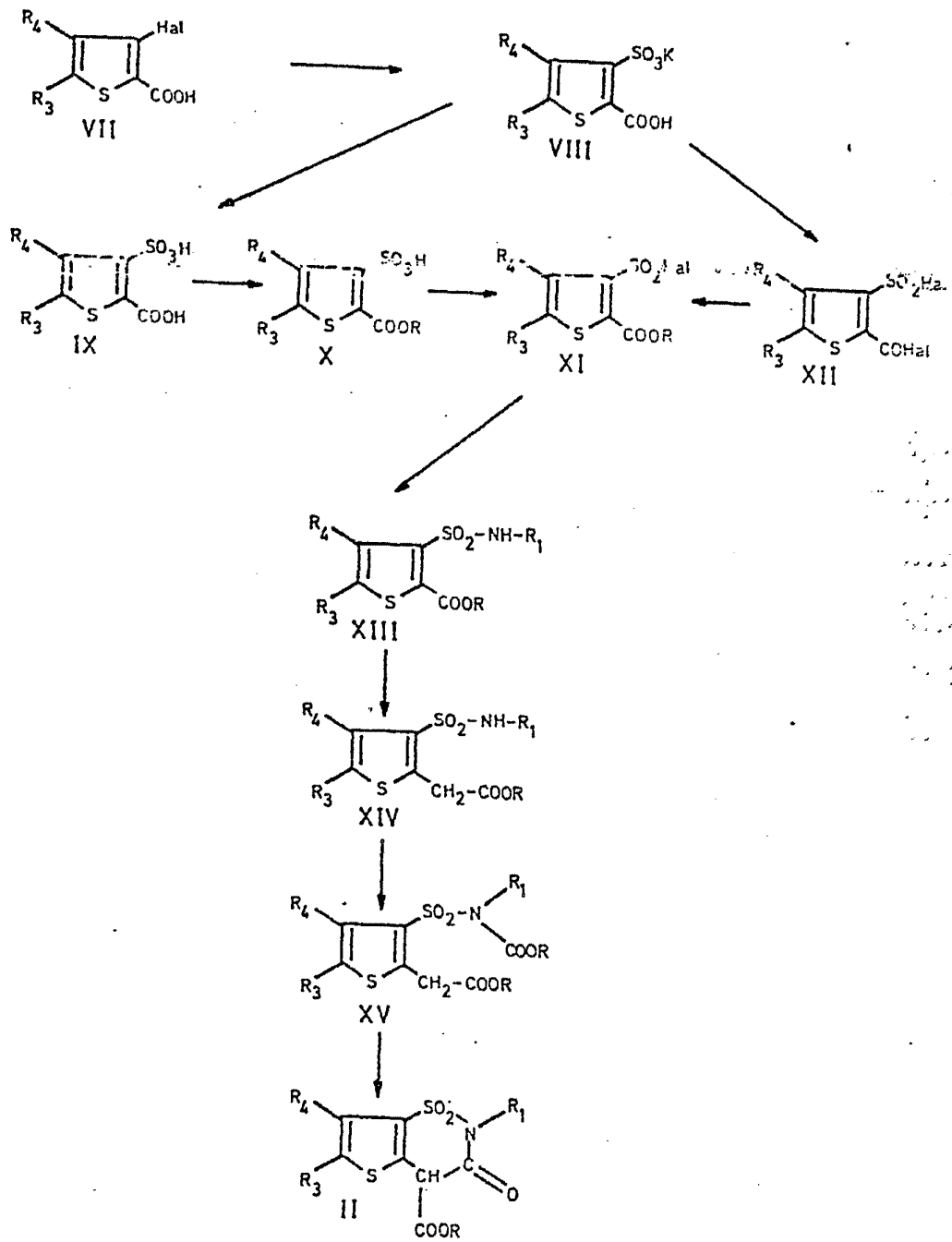
y convirtiendo, si se desea, un compuesto resultante de la fórmula I en una sal.

- La reacción de un compuesto de la fórmula II con una amina de la fórmula III, de conformidad con el presente procedimiento, puede llevarse a cabo opcionalmente, en presencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son alcoholes (por ejemplo etanol, etc.), hidrocarburos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, clorobenceno, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, etc.)
5. o dimetilformamida o dioxano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, mediante calentamiento de la mezcla, siendo una temperatura particularmente preferida el punto de fusión o la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
- 10.

15. Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse de conformidad con el esquema reaccional siguiente, en donde Hal representa un átomo de halógeno y R, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado.



ESQUEMA DE REACCION



- Un compuesto conocido de la fórmula VII es ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico, pero este compuesto se ha preparado hasta ahora de forma relativamente complicada. Un método más simple para la preparación de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico consiste en convertir intermediariamente el éster metílico de ácido 3-hidroxitiofen-2-carboxílico, que es conocido, en el cloruro de ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico en un disolvente inerte que hierve por encima de 80°C (por ejemplo cloroformo o dioxano) utilizando un agente clorante (por ejemplo pentacloruro de fósforo) e hidrolizando este compuesto para obtener el ácido correspondiente. Los ácidos 3-cloro-tiofen-2-carboxílicos sustituidos (compuestos de la fórmula VII en donde Ha₁ representa un átomo de cloro y R₃ y/o R₄ tienen un significado distinto a un átomo de hidrógeno) pueden prepararse de modo análogo. Si bien en principio puede utilizarse un compuesto de bromo como el material de partida para la preparación de un compuesto de la fórmula VIII anteriormente descrita, es aconsejable utilizarse el compuesto de cloro correspondiente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- La conversión de un compuesto de la fórmula VII en un compuesto de la fórmula VIII se lleva a cabo utilizando métodos de por sí conocidos haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula VII con hidrosulfito sódico en presencia de un catalizador de sal de cobre-(I), en particular cloruro de cobre-(I) y haciendo reaccionar el producto resultante con cloruro potásico. Durante la reacción con hidrosulfito sódico debe mantenerse una temperatura de 143°C para obtener rendimientos óptimos.
- 25.

La conversión de un compuesto de la fórmula VIII

en el compuesto de la fórmula IX se lleva a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo por medio de un intercambiador^{de} iones fuerte.

5. La esterificación de un compuesto de la fórmula IX a un compuesto de la fórmula X se lleva a cabo autocatalíticamente (presencia del grupo sulfo) en una mezcla de alcohol/cloroforno. Un éster metílico se obtiene disolviendo un compuesto de la fórmula X en metanol/cloroforno y calentando la mezcla hasta el punto de ebullición del azeotro ternario (metanol/cloroforno/agua de reacción).
- 10.

- La halogenación de un compuesto de la fórmula X para formar un compuesto de la fórmula XI se lleva a cabo en forma conocida de por sí utilizando un agente halogenante, de preferencia un agente clorante (por ejemplo cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo).
- 15.

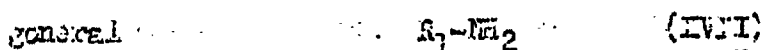
- La cloración con cloruro de tionilo puede llevarse a cabo sin disolvente calentando la mezcla hasta reflujo. Cuando se utiliza pentacloruro de fósforo la cloración puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente inerte (por ejemplo cloroforno, tetracloruro de carbono o dioxano) a una temperatura comprendida entre 50°C y la temperatura de reflujo de la mezcla.
- 20.

- Sin embargo, puede también prepararse un compuesto de la fórmula XI a partir de un compuesto de la fórmula VIII vía un compuesto de la fórmula XII. El compuesto de la fórmula VIII se hace reaccionar, por ejemplo, con 2 moles de pentacloruro de fósforo en presencia de oxiclорuro de fósforo, en calidad de disolvente, a una temperatura comprendida entre 30°C y el punto de ebullición del oxiclорuro de fósforo. En lugar del oxiclорuro de fósforo puede utilizarse un disolvente orgánico inerte (por ejemplo dioxano, cloroforno, tetracloruro de carbono,
- 25.
- 30.

benceno, tolueno y similares).

5. La esterificación de un compuesto de la fórmula XII a un compuesto de la fórmula XI se efectúa utilizando el alcohol correspondiente, en particular metanol, a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y la temperatura de reflujo. El disolvente puede ser el alcohol o un disolvente inerte (por ejemplo cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano o benceno).

10. Luego se aminoalquila un compuesto de la fórmula XI para formar un compuesto de la fórmula XIII en forma de por sí conocida haciendolo reaccionar con una alquilamina de la fórmula



15. en donde R_1 tiene el significado antes indicado, en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, benceno o dioxano) a la temperatura del ambiente.

20. Luego se saponifica un compuesto de la fórmula XIII para formar el ácido carboxílico libre correspondiente, por ejemplo mediante calentamiento con álcali (como el hidróxido potásico), de preferencia en un medio acuoso/alcohólico. Luego se convierte el ácido carboxílico libre resultante en un cloruro de ácido correspondiente, que se convierte a continuación en una diazometilcetona correspondiente utilizando diazometano. Esta última da un compuesto correspondiente de la fórmula XIV por tratamiento con
25. nitrato de plata y un alcohol inferior. El producto se obtiene en dos formas isoméricas de conformación, una de las cuales corresponde a la fórmula XIV. La otra, como resultado de un puente de hidrógeno de tipo quelato tiene una estructura cíclica. Los compuestos correspondientes de la fórmula XVI y/o V pueden formar-
30. se también como sub-productos. La reacción de un compuesto de la

fórmula XIV o sus isómeros de conformación con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula general $Cl - CO - OR$ (XVIII)

en donde R tiene el significado antes indicado,

en presencia de una base fuerte (por ejemplo metilato sódico)

5. dá un compuesto de la fórmula XV. Este compuesto de la fórmula XV puede convertirse en un compuesto correspondiente de la fórmula II mediante una reacción de ciclización análoga a la reacción de ciclización anteriormente descrita de un compuesto de la fórmula IV (por ejemplo mediante calentamiento con hidruro sódico en dioxano).
- 10.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales aceptables en farmacia con bases correspondientes. Las bases apropiadas son metales alcalinos (por ejemplo litio, sodio, potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo magnesio y calcio)

15. y aminas (por ejemplo trietanolamina, dietanolaminoetanol, trietilamina, trimetilamina, dietilamina y similares). Los compuestos de la fórmula que contiene un radical heterocíclico básico R_2 pueden formar también sales de adición de ácido aceptables en farmacia con ácidos fuertes, en particular con ácidos minerales (por ejemplo ácido clorhídrico).
- 20.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen actividad antiinflamatoria, analgésica y antirreumática.

- Estas propiedades farmacológicas valiosas pueden determinarse utilizando métodos standards, por ejemplo con la conocida prueba de inflamación de la pata por caolin (en ratas). En esta prueba se produce una inflamación local aguda en la pata posterior derecha de la rata mediante inyección intradérmica de 0,1 cc de una suspensión de caolín
- 25.

fuerce al 10% (bolus alba). La substancia en examen se administra oralmente y se miden los parámetros siguientes :

1. Diámetro de la pata en mm (como expresión de la intensidad de la inflamación);
2. Presión (en g) sobre la pata (para determinar el umbral del dolor).

La substancia que ha de investigarse se administra media hora antes de la inyección de caolín y tres horas y media después y los parámetros antes citados se miden 4 horas después de la inyección de caolín. El efecto inhibitor de la inflamación se ofrece en porcentajes, basados en la diferencia en la intensidad de inflamación entre animales no tratados y animales tratados con la substancia que ha de investigarse. La actividad antinociceptiva se expresa por el aumento porcentual del umbral del dolor.

En esta prueba los compuestos de la fórmula I y sus sales muestran una inhibición de inflamación y un aumento del umbral del dolor. Inhiben también (como puede demostrarse en una prueba standard correspondiente) la agregación de plaquetas sanguíneas y, por consiguiente, también tienen propiedades antitrombóticas.

Cualitativamente, los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen una actividad similar a la fenilbutazona, que se conoce por su uso y propiedades terapéuticas.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un

- material de vehículo inerte orgánico o inorgánico que sea apropiado para aplicación enteral o parenteral (por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc.). Los preparados farmacéuticos pueden adoptar
5. forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas), forma semi-sólida (por ejemplo de ungüentos) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden esterilizarse y/o pueden contener
10. coadyuvantes compatibles tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o agentes amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias terapéuticas.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento:

15.

EJEMPLO 1

- Se disuelven 52,1 g de pentacloruro de fósforo en 600 cc de tetracloruro de carbono absoluto y se calienta la solución hasta el punto de ebullición, después de lo cual se instila, durante un período de 3 horas, una solución de
20. 15,8 g de 3-hidroxi-2-metoxicarbonil-tiofeno en 200 cc de tetracloruro de carbono. Luego se hierve la mezcla bajo reflujo durante 13 horas, después de lo cual se separa por destilación el tetracloruro de carbono y la mezcla reaccional se evapora casi hasta sequedad en vacío. Al tiempo que
25. se enfría se instilan 450 cc de agua y luego se calienta la mezcla hasta el punto de ebullición se deja enfriar. Se separa por filtración el producto precipitado y se hierve en una solución de 25 g de bicarbonato sódico con 10 g de carbón activo. Luego se separa por filtración el carbón activo

y se acidifica la solución enfriada con ácido clorhídrico. Se obtiene ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico, punto de fusión 185°C - 186°C.

5. Se disuelven 8,6 g de ácido 3-clorotiofen-2-carboxílico en 23 cc de agua, conteniendo 2,1 g de hidróxido sódico, en una autoclave de vidrio, después de lo cual se adiciona una solución de 5,6 g de bisulfito sódico en 16 cc de agua y se lleva la solución al punto justo de alcalinidad con solución de hidróxido sódico fuerte al 30%. Luego se
10. adicionan 0,43 g de cloruro de cobre-(I) y se calienta la mezcla hasta 143°C durante 16 horas. Después del enfriamiento se separa por filtración el óxido de cobre rojo. Luego se acidifica el filtrado con 7 cc de ácido clorhídrico concentrado, lo que hace que precipite el material de partida sin
15. reaccionar y se separa mediante sacudimiento con cloruro de metileno. Se adicionan 12 g de cloruro potásico a la solución ácida, al tiempo que se calienta, y, después del enfriamiento a 0°C, se separa la sal monopotásica del ácido 3-sulfotiofen-2-carboxílico en forma de cristales incoloros.
20. Se disuelven en 50 cc de agua 8,2 g de la sal potásica del ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico tal como se ha descrito anteriormente. Se deja que fluya esta solución a través de una columna de intercambio iónico que se carga con protones, enjuagándose la columna con agua hasta que el
25. valor pH de la solución saliente es de 5. Se evapora la solución hasta sequedad en vacío y el residuo cristalino, que está constituido por ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico, se re-cristaliza en un poco de agua.

Se disuelven 7,6 g de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carbo

- xílico en 140 cc de metanol absoluto y 65 cc de cloroformo absoluto y se hierve la solución bajo reflujo. Se separa por destilación el agua formada durante la reacción como un azeotropo ternario (cloroformo/metanol/agua) a través de una columna empacitada (1 m.). Luego se evapora la mezcla en vacío. Se adicionan 100 cc de cloroformo al residuo para separar vestigios de metanol y luego se evapora la mezcla bajo presión normal. El aceite pardo residual, que está constituido por éster metílico de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico, cristaliza inmediatamente después del enfriamiento. Sin embargo, los cristales son higroscópicos y se licuan con el aire.

- Se disuelven 7,4 g de éster metílico de ácido 3-sulfo-tiofen-2-carboxílico en 50 cc de cloruro de tionilo y se hierve la solución bajo reflujo durante 16 horas. Luego se evapora la mezcla hasta sequedad en vacío, después de lo cual el aceite amarillo claro residual, constituido por éster metílico de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico, se cristaliza por medio de éter de petróleo.

- La conversión de la sal monopotásica de ácido 3-sulfotiofen-2-carboxílico en éster metílico de ácido 3-cloro-sulfonil-tiofen-2-carboxílico puede también llevarse a cabo como sigue :

- Se suspenden 50 g (0,203 mol) de la sal monopotásica de ácido 3-sulfotiofen-2-carboxílico en 250 cc de oxiclорuro de fósforo y se adicionan 85 g (0,406 mol) de pentacloruro de fósforo, al tiempo que se agita (se produce vigorosa evolución de HCl). Luego se calienta la mezcla sobre un baño de agua durante otros 90 minutos, al

tiempo que se agita, se enfría a la temperatura del ambiente y se separan por filtración las sales inorgánicas. Se separa por destilación en vacío tanto oxloruro de fósforo como es posible. Se disuelve el residuo oleoso en 400 cc de cloroformo seco para separar cualquier sal inorgánica todavía presente y luego se filtra y evapora la mezcla. El residuo oleoso, constituido por cloruro de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico, cristaliza con el enfriamiento y se utiliza en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Se disuelven 48 g (0,196 mol) del cloruro de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico, obtenido tal como se ha descrito anteriormente, en 500 cc de cloroformo absoluto, se adicionan 9,6 g (0,3 mol) de metanol absoluto y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 3 horas (hasta que ha terminado la evolución de HCl). Luego se evapora la mezcla hasta sequedad en vacío y cristaliza el residuo, constituido por éster metílico de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico. El producto bruto puede utilizarse en la etapa siguiente.

Se disuelven 43,5 g (0,18 mol) del éster metílico de ácido 3-clorosulfonil-tiofen-2-carboxílico, obtenido tal como se ha descrito anteriormente, en 450 cc de cloroformo absoluto y se pasa metilamina seca por la solución a 10°C hasta que un papel de pH humedecido indica que la solución es alcalina. Luego se deja reaccionar la solución durante 2 horas más a la temperatura del ambiente durante cuyo tiempo debe siempre permanecer alcalina. Se extrae mediante sacudimiento con 500 cc de agua y luego con solución de bicar

bonato sódico fuerte al 5%. Se sacuden de nuevo cada una de las fases acuosas por una vez con cloroformo y se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se evaporan. Se digiere el residuo cristalino con éter para purificación. Se obtiene el éster metílico de ácido 3-metilsulfamoyl-tiofen-2-carboxílico, punto de fusión 115°C-122°C.

Se disuelven 23,5 g (0,1 mol) de éster metílico de ácido 3-metilsulfamoyl-tiofen-2-carboxílico en 50 cc de etanol, mientras se calienta, se adicionan 50 cc de solución de hidróxido potásico 3-N y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se diluye con agua y se extrae mediante sacudimiento con cloruro de metileno. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico y se extrae varias veces con 50 cc de éter cada vez. Después del secado de la mezcla sobre sulfato sódico y la separación por evaporación del disolvente, se obtienen cristales incoloros que son lo suficientemente puros para la ulterior reacción. El ácido 3-metil-sulfamoyl-tiofen-2-carboxílico resultante, punto de fusión 182°C - 184°C, puede recristalizarse en agua.

Se suspenden 11,06 g (0,05 mol) de ácido 3-metil sulfamoyl-tiofen-2-carboxílico y 15,8 g (0,075 mol) de pentacloruro de fósforo en 150 cc de cloroformo absoluto y se agita la suspensión durante 30 minutos a 40°C. Luego se evapora la mezcla cuidadosamente en vacío hasta la mitad del volumen. Se diluye con 400 cc de éter absoluto y se instila la solución resultante a una solución de diazometano etérea, preparada a partir de 50 g. de nitrosometilurea y

- se enfría a -20°C , durante un período de 1 hora. Después de separar el baño refrigerante, se deja que reaccione la mezcla durante una hora y media más y luego se enfría a -40°C , después de lo cual se separa por filtración la diazometil-3-metil-sulfamoyl-tiofen-2-il-cetona, punto de fusión 110°C a 111°C (en etanol), que se ha segregado.
5. Se disuelven 3 g (0,0122 mol) de diazometil-3-metilsulfamoyl-tiofen-2-il-cetona en 30 cc de metanol absoluto, se adicionan 50 g de nitrato de plata y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 45 minutos. Luego se evapora la mezcla en vacío, después de lo cual se hierve el residuo varias veces con éter y se agitan las fases etéreas combinadas con carbón activo. El filtrado contiene fundamentalmente éster metílico de ácido 3-metil-sulfamoyl-2-tiofenacético, además de un poco de ácido 3-metil-sulfamoyl-2-tiofenacético y 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina. El ácido 3-metilsulfamoyl-2-tiofenacético se separa mediante sacudimiento de la solución etérea varias veces con solución de hidrocarbonato sódico, se seca y se evapora. El anillo del 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina se abre recogiendo el residuo de evaporación antes citado con 12 cc de solución de metilato sódico 1-N metanólico, dejando reposar la solución a la temperatura del ambiente durante 20 minutos y luego acidificándola justamente con ácido clorhídrico concentrado y evaporándola hasta sequedad en vacío. Se recoge el residuo de evaporación con cloruro de metileno y agua y se seca la fase orgánica y se evapora. El residuo oleoso está constituido por partes aproximadamente
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

iguales de dos formas isoméricas de conformación de éster metílico de ácido 3-metilsulfamoil-2-tiofenacético y puede utilizarse en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

Las dos formas pueden separarse mediante cromato-

5. grafía de columna (gel de sílice, tamaño de la partícula 0,063-0,2 mm; eluente: benceno/ácido acético glacial = 4,1) : forma que se eluye más rápidamente; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): delta = 7,2-7,4 (s_{AB} , 2H, H-4_{tiofeno} y H-5_{tiofeno}), delta = 4,8-5,3 (m, 1H, N-H, D_2O intercambiable), delta 4,15 (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$), delta = 3,7 (s, 3H, O- CH_3), delta = 2,65 (d, 3H, NH- CH_3 ; $J = 6$ Hz). Forma que se eluye más lentamente: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : delta = 7,65 (s, 2H, H-4_{tiofeno} y H-5_{tiofeno}), delta = 5,80-6,20 (m, 1H, N-H, D_2O intercambiable), delta = 4,40 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), delta = 3,40 (s, 3H, O- CH_3), delta = 2,6 ppm (d, 3H, NH- CH_3 , $J = 6$ Hz).
- 10.
- 15.

Ambas formas se descomponen con destilación en alto vacío.

20. Se disuelven 1,15 g (0,00461 mol) de éster metílico de ácido 3-metilsulfamoil-2-tiofenacético bruto en 4,7 cc de solución de metilato sódico metanólica 1-N. Se evapora la solución hasta sequedad en vacío y se recoge el residuo con 10 cc de dimetilformamida absoluta y se enfría a 0°C. Luego se instilan 0,50 g (0,00525 mol) de éster metílico de ácido clorofórmico. Después de agitarse durante
25. media hora a la temperatura del ambiente se evapora la mezcla en vacío y se recoge el residuo en cloruro de metileno y agua. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora. El residuo oleoso, constituido por éster metílico de ácido 3-(N-metoxicarbonil-N-metilsulfamoil)-2-tiofenacético pu -

ro, puede utilizarse en la etapa siguiente sin ulterior purificación.

5. Espectro $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,2-7,4$ (q_{AB} , 2H, H-4tiofeno y H-5tiofeno), $\delta = 4,2$ (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), $\delta = 3,65$ (s, 3H, $-\text{N-CO-OCH}_3$), $\delta = 3,62$ (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), $\delta = 3,3$ ppm (s, 3H, $-\text{N-CH}_3$).

10. Se disuelve 1,42 g (0,00461 mol) de éster metílico de ácido 3-(N-metoxicarbonil-N-metilsulfamoyl)-2-tiofenacético en 10 cc de dioxano absoluto y se adiciona 0,21 g (0,00485 mol) de una suspensión de hidruro sódico fuerte al 55% (en aceite mineral), después de lo cual se adicionan 50 mg de metanol y se agita la mezcla durante 1 hora a 50°C - 60°C . Luego se enfría la mezcla, se acidifica con ácido acético glacial y se evapora en vacío. Se recoge el residuo
15. en cloruro de metileno y solución saturada de hidrocarbonato sódico. Se sacude de nuevo la fase orgánica varias veces con solución de hidrocarbonato sódico, después de lo cual se combinan las fases acuosas y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado. Se sacude el precipitado que se
20. separa con cloruro de metileno y luego se seca la fase orgánica y se evapora. El residuo, que cristaliza inmediatamente, está constituido por 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-metoxicarbonil-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-c]-1,2-tiacina pura, punto de fusión 124°C - 126°C (en éter).

25. Se disuelven en 30 cc de xileno absoluto 0,3 g (1,1 mmoles) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-metoxicarbonil-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-c]-1,2-tiacina y 0,13 g (1,38 mmoles) de 2-aminopiridina y se calienta la solución durante 1 hora bajo reflujo. Después del enfriamiento se separan

por filtración los cristales y se recristalizan en ácido acético glacinal. Se obtiene el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina, punto de fusión 255°C a 256°C (descomposición).

5.

EJEMPLO 2

Se disuelven en 30 cc de xileno absoluto 0,15 g (0,55 mmol) de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-metoxicarbonil-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina y 0,071 g (0,71 mmol) de 2-aminotiazol y se calienta la solución durante media hora bajo reflujo. Después del enfriamiento se separan por filtración los cristales en ácido acético glacinal. Se obtiene 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-tiazolil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina, punto de fusión 236°C a 238°C (descomposición).

10.

15.

EJEMPLO 3

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 2 se prepara el 1,1-dióxido de 2-hidroxi-2-metil-N-piracínil-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacin-4-carboxanilida, punto de fusión 222°C a 223°C (descomposición) a partir de 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-4-metoxicarbonil-2-metil-3-oxo-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina y aminopiracina.

20.

EJEMPLO 4

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 a 3 puede prepararse el 1,1-dióxido de 4'-bromo-3-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-4-carboxanilida (punto de fusión 178-179°C, descomposición) y el 1,1-dióxido de 4'-cloro-3-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-4-carboxanilida (punto de fusión 172-173°C).

25.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos típicos proporcionados por este invento.

EJEMPLO A

En la forma usual se producen supositorios de la composición siguiente :

5.	1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3- -oxo-4-(2-piridil-carbamoil)-2H-tie no[2,3-e]-1,2-tiacina	0,025 g
	Aceite de coco hidratado	1,230 g
	Cera de carnauba	0,045 g

EJEMPLO B

10. En la forma usual se producen pastillas de la composición siguiente :

		<u>Por pastilla</u>
15.	1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo- -4-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno [2,3-e]-1,2-tiacina	25,00 mg
	Lactosa	64,50 mg
	Almidón de maíz	10,00 mg
	Estearato de magnesio	0,50 mg

EJEMPLO C

20. En la forma usual se producen cápsulas de la composición siguiente :

		<u>Por cápsula</u>
25.	1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3- -oxo-4-(2-piridil-carbamoil)-2H- tieno[2,3-e]-1,2-tiacina	50 mg
	Lactosa	125 mg
	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	5 mg
	Peso total	210 mg

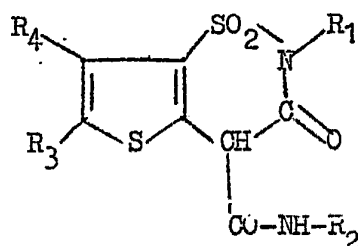
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente austriaca núm A 1268/76 de 23 de febrero de 1976 y patente suiza núm 83/77 de 5 de enero de 1977.

5.

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina, de la fórmula general

10.



15.

en donde

R₁ representa un grupo de alquilo inferior,

R₂ representa el radical de un heterociclo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos y que se substituye, opcionalmente, por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un radical de fenilo que se substituye, opcionalmente, por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, nitro, trifluorometilo o alcoxilo inferior y

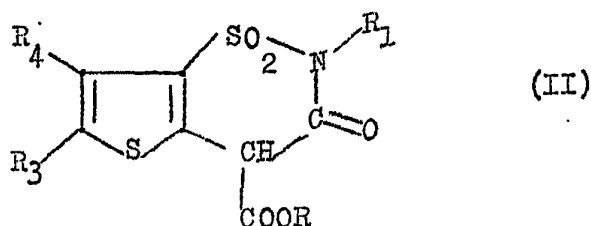
20.

R₃ y R₄ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o

25.

un grupo de alquilo inferior,

y sus sales; cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



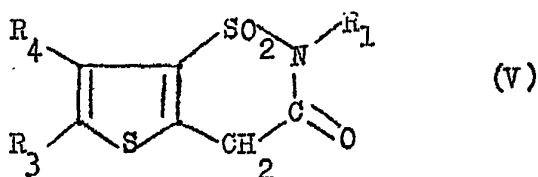
5. en donde

R representa un grupo de alquilo inferior y R_1 , R_3 y R_4 tiene el significado antes indicado, con una amina de la fórmula general



10. en donde

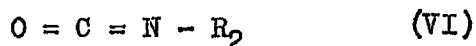
R_2 tiene el significado antes indicado,



15.

en donde

R_1 , R_3 y R_4 tienen el significado antes indicado, con un isocianato de la fórmula general



en donde

20. R_2 tiene el significado antes indicado, en presencia de una base fuerte.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto obtenido de la fórmula I y si se desea se convierte en una

25. sal.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 representa un grupo de 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5-dimetil-

-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 1,2,4-triacin-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridilo, 5-isoxazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo o 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.

4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque R_3 y R_4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4 inclusivas, caracterizado porque R_1 representa un grupo metílico.

6. Un procedimiento, de conformidad con una de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5 inclusivas, caracterizado porque R_2 representa un grupo de 2-tiazolilo, 5-metil-3-isoxazolilo o 2-piridilo.

7. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 5, caracterizado porque R_2 representa un grupo de 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-bromofenilo, 4-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 2-tolilo, 2,5-diclorofenilo, 4-nitro-2-tolilo, 4-yodofenilo o 4-n-butilfenilo.

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiacina.

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 1,1-dió-

xido de 3,4-dihidro-2-metil-3-oxo-4-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina.

10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 3-hidroxi-2-metil-N-piracilil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-4-carboxamida.

11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4'-bromo-3-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-4-carboxanilida.

12. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara el 1,1-dióxido de 4'-cloro-3-hidroxi-2-metil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacin-4-carboxanilida.

13. Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 FEB. 1977

p. a.

JAIMES IERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO