

20 NOV. 1978 (10) ES

(11) NUMERO	469703	(19) A1
(21) FECHA DE PRESENTACION	11. MAY 1978	



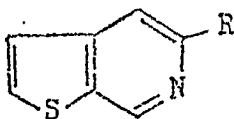
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

ESPAÑA

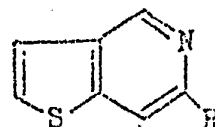
PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
77/18991	21.6.77	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D471/04, 491/04 // A61K31/44	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIDINA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
PARCOR		(Dossier No. 122/78)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
40, Avenue George V, 75008 París, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Jean-Pierre Maffrand		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 68.585)

1 La presente invención se refiere a un nuevo proce-  
 dimiento de preparación de tieno[2,3-c]- y tieno[3,2-c]piri-  
 5 dinas de fórmulas



I  
 [2,3-c]



II  
 [3,2-c]

en las que R representa hidrógeno o el grupo carboxilo. Se  
 han descrito en la bibliografía varios métodos que conducen  
 10 a los derivados de fórmulas I y II (R=H), pero son difícil-  
 mente trasladables a escala industrial y/o son demasiado cos-  
 tosos. Así, los métodos citados por W.HERTZ y L. TSAI (J.  
 Amer. Chem. Soc, 1953, 75, 5122) o por G. HANSCH, W. CAR-  
 15 PENTER y J. TODD (J. Org. Chem. 1958, 23, 1924) o por L.H.  
 Klemm, J. SHABTOY, D.R.Mc COY y W.K. KRIANG (J. Het. Chem.,  
 1968, 5883 e Ibid. 1969, 6813), o por S. GRONOWITZ y E. SAND  
 BERG (Ark. Kemi, 1970, 32, 217) presentan los dos inconve-  
 nientes citados anteriormente.

20 Por otra parte, el método de F. ELOY y A. DRICKERE  
 (Bull. Soc. Chim. Belges, 1970, 79, 301) hace intervenir una  
 azida, que presenta riesgos de explosión. Finalmente, los  
 procedimientos descritos por J.P. MAFFRAND y F. ELOY (J. Het.  
 Chem., 1976, 13, 1347) y por A. HEYMES y J.P. MAFFRAND (So-  
 25 licitud de patente francesa publicada nº 2 312 498) son más

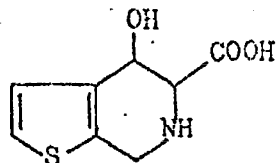
1      costosos que el de la presente invención.

Los derivados de fórmulas I y II en los que R = COOH  
no han sido descritos más que una vez en la bibliografía  
por M. FARNIER, S. SOTH y P. FOURNARI (Can. J. Chem., 1976,  
5      54, 1067), pero el procedimiento empleado para prepararlos  
no permite obtener estos productos en grandes cantidades.

La presente invención tiene por objeto proporcionar  
un procedimiento de síntesis poco costoso que permite  
obtener, con buenos rendimientos, los compuestos (I) y (II)  
10     que con compuestos intermedios importantes en la industria  
química y farmacéutica, en particular para la preparación  
de derivados de tieno-piridinas que presentan diversas ac-  
tividades terapéuticas, por ejemplo anti-inflamatoria, con-  
tra la agregación plaquetaria, anti-arritmica, etc (véanse  
15     por ejemplo las patentes y solicitudes de patentes france-  
sas publicadas Nos. 2 215 948, 2 257 271, 2 315 274 y  
2 345 150.

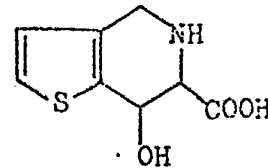
El procedimiento de la invención se caracteriza  
por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



(III)

6

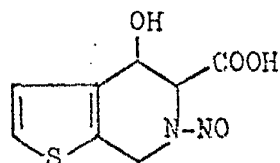


(IV)

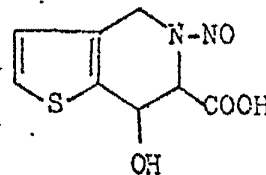
25

con ácido nitroso, obteniendo así compuestos de fórmula

040478



(V)



(VI)

y eliminar a continuación el grupo nitroso de los compuestos de fórmula (V) ó (VI), bien por reacción con un ácido, obteniendo así los derivados de fórmula (I) ó (II) en los que R es hidrógeno, o bien por reacción con un hidróxido de metal alcalino y neutralización posterior, obteniendo así los derivados de fórmula (I) ó (II) en los que R es el grupo carboxilo.

Preferiblemente se forma el ácido nitroso in situ por reacción de un nitrito de metal alcalino en disolución acuosa con un ácido.

La reacción se efectúa de modo particular añadiendo lentamente una disolución acuosa de nitrito de metal alcalino, particularmente de sodio, a una disolución clorhídrica, mantenida a 0-15°C, del derivado de fórmula (III) ó (IV), y dejándolo después varias horas a temperatura ambiente.

El tratamiento de la nitrosamina de fórmula (V) ó (VI) se efectúa con ayuda de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, preferiblemente ácido clorhídrico, o de un ácido orgánico, tal

1 como ácido trifluoroacético o ácido tricloroacético, prefe-  
riblemente ácido trifluoroacético, para llegar a la tieno-  
piridina de fórmula (Ia) ó (IIa) en la que R = H.

5 Con ácido trifluoroacético puro la reacción es muy  
exotérmica, mientras que es necesario calentar con ácido  
clorhídrico para realizar la transformación.

10 El calentamiento a reflujo de los mismos derivados  
de fórmula (III) ó (IV) en una disolución acuosa de un hi-  
dróxido de metal alcalino, preferiblemente sosa, conduce  
respectivamente, tras neutralización, a los ácidos de fór-  
mula (Ib) ó (IIb) (R = COOH). Si se desea, estos ácidos  
pueden descarboxilarse por medio de cobre en polvo en pre-  
sencia de quinoleína, según M. FARNIER, S. SOTH y P. FOUR-  
NARI (Can. J. Chem, 1976, 54, 1067) para dar los compuestos  
15 de fórmula (Ia) ó (IIa) (R = H).

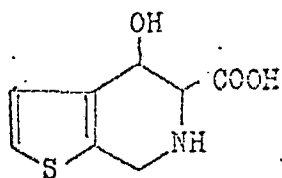
Este procedimiento puede representarse por el es-  
quema de reacción siguiente

20

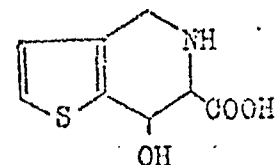
25

040478

1

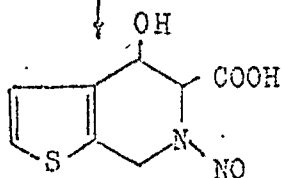


(III)

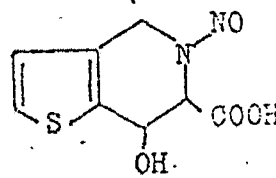


(IV)

5

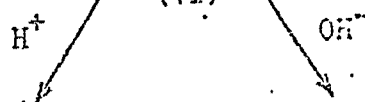
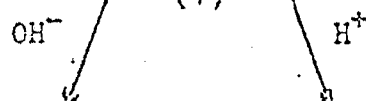


(V)

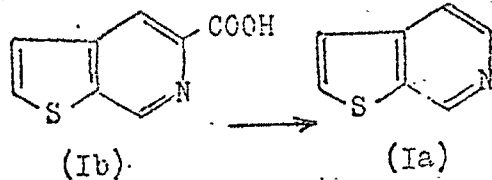


(VI)

10

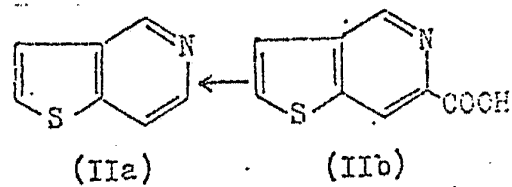


15



(Ib)

(Ia)

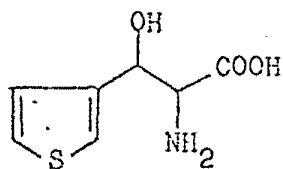


(IIa)

(IIb)

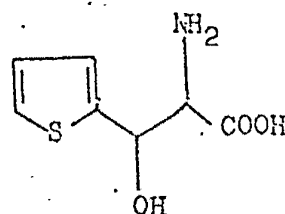
20

Los compuestos de partida de fórmula (III) ó (IV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula



(VII)

6



(VIII)

25

1 con formaldehído en disolución acuosa, en presencia de un ácido fuerte.

Las serinas de fórmula (VII) u (VIII) pueden obtenerse como sigue:

5 - la  $\beta$ -(tienil-2)serina puede prepararse según G. Weitnauer, Gazz. Chim. Ital. 1951, 81, 162.

- la  $\beta$ -(tienil-3)serina puede prepararse a partir de tienaldehído-3 adoptando el procedimiento de Weitnauer anterior; clorhidrato, cristales blancos de p. de f. 241°C.

10 Los ejemplos no limitativos siguientes se dan a modo de ilustración de la invención.

Ejemplo 1 - Preparación de carboxi-5-hidroxi-4-nitroso-6-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[2,3-c]piridina.

15 A una suspensión, agitada magnéticamente y mantenida a 10°C, de 20 g (0,1 mol) de carboxi-5-hidroxi-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[2,3-c]piridina en 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 3N se le añaden, gota a gota, 200 cm<sup>3</sup> de una disolución acuosa al 10% de nitrito de sodio (2,9 equivalentes) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio  
20 se mantiene heterogéneo durante toda la operación, y se observa un desprendimiento de vapores nitrosos. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca bajo vacío: cristales beige, fusión pastosa a partir de 100°C (21,3 g, 93%).

25

Ejemplo 2

040478

1 Trabajando como en el Ejemplo 1, se obtiene carboxi-6-hidroxi-7-nitroso-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina. Fusión pastosa a partir de 60°C; rendimiento: 97%.

Ejemplo 3 - Preparación de tieno[3,2-c]piridina

5 Se calienta a 60°C durante 2 horas una disolución de 24 g del derivado nitrosado obtenido en el Ejemplo 2 en 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 6N. Se observa un desprendimiento de gas y la formación de vapores rojizos. Después de enfriar, el medio de reacción pardo se basifica con lejía de sosa y se somete a extracción con cloruro de metileno. 10 Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se decoloran con negro de humo, se filtran sobre talco, y se evaporan hasta sequedad. La destilación del residuo bajo vacío da 6,5 g (rendimiento global a partir del producto de partida de fórmula IV: 43%) de 15 tieno[3,2-c]piridina, que cristaliza por enfriamiento. P. de f. inferior a 50°C.

Ejemplo 4

20 Trabajando como en el ejemplo 3, partiendo del compuesto nitrosado obtenido en el Ejemplo 1, se obtiene tieno[2,3-c]piridina, P. de f. inferior a 50°C; rendimiento 47%.

Ejemplo 5 - Preparación de carboxi-5-tieno[2,3-c]piridina.

25 Se calienta a reflujo durante 2 horas una disolución inicialmente homogénea de 10 g (0,044 moles) del deri-

1 vado nitrosado obtenido en el ejemplo 1, 20 cm<sup>3</sup> de etanol  
y 60 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sodio al 20%. Después de enfriar  
y añadir etanol, el precipitado obtenido se filtra, se la-  
va con etanol y después con éter, y se seca. La sal de so-  
5 dio obtenida (P. de f. 260°C, 4,7 g, 60%) se trata con 23  
cm<sup>3</sup> (1 equivalente) de ácido clorhídrico N. Se observa una  
disolución y después una reprecipitación. Se recristaliza  
directamente después de haber añadido 27 cm<sup>3</sup> de agua. Se  
obtienen 2,5 g (32%) de cristales rosados. P. de f. 246°C.

10 Ejemplo 6

Trabajando como en el Ejemplo 5, partiendo del  
derivado nitrosado del Ejemplo 2, se obtiene carboxi-6-tie-  
no[3,2-c]piridina. Cristales rosados, p. de f. 212°C; ren-  
dimiento 84%.

15 Ejemplo 7 - Preparación de tieno[3,2-c]piridina

Se añaden en porciones 11,4 g del derivado de fór-  
mula VI del ejemplo 2 a 55 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético  
agitados a temperatura ambiente. La temperatura pasa de 19  
a 34°C y hay desprendimiento de vapores rojizos. Se deja  
20 volver a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reac-  
ción sobre hielo, se basifica por adición de amoníaco con-  
centrado y se somete a extracción con éter diisopropílico.  
Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre  
sulfato de sodio y se evaporan hasta sequedad. La destila-  
ción bajo vacío del residuo da 3,8 g (rendimiento 56%) de

1 tieno[3,2-c]piridina.

5

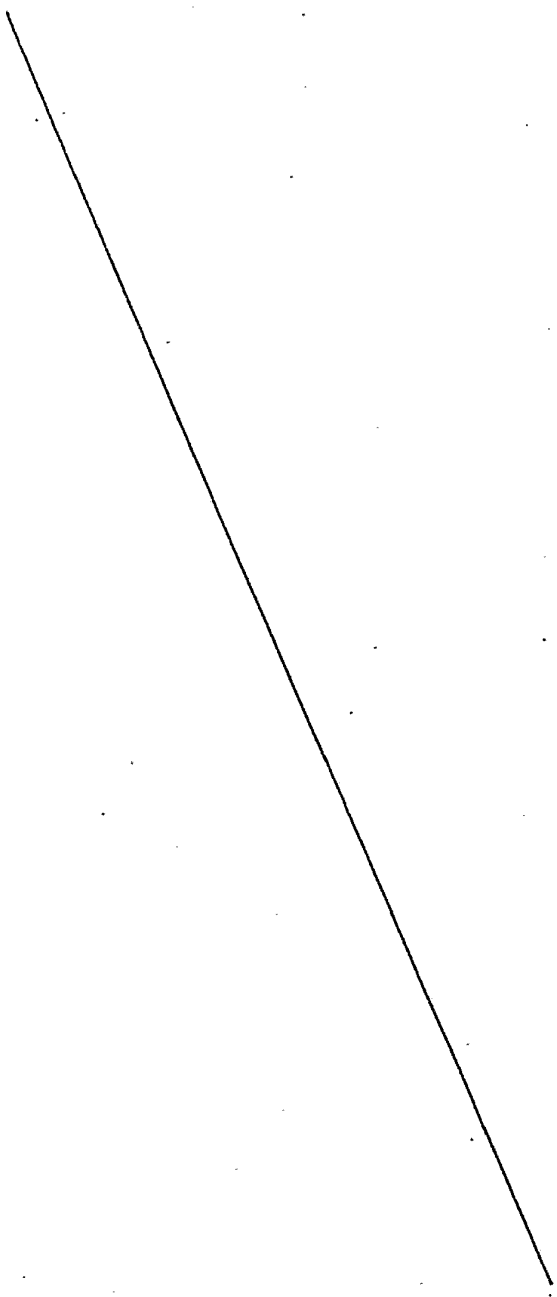
10

15

20

25

040478



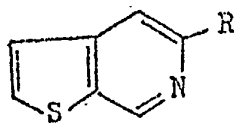
1

REIVINDICACIONES

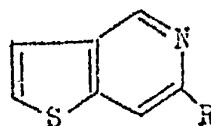
5

1.ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de piridina fórmulas

10



6

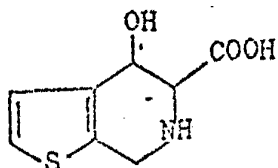


I  
[2,3-c]

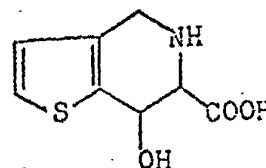
II  
[3,2-c]

15

en las que R representa hidrógeno o un grupo carboxilo, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



6



20

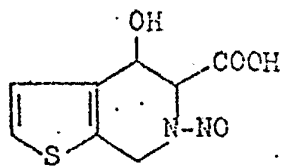
(III)

(IV)

con ácido nitroso, obteniendo así respectivamente compuestos de fórmulas

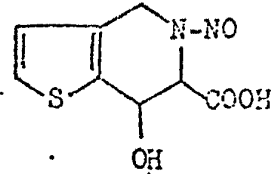
25

040478



(V)

y



(VI)

5 y eliminar a continuación el grupo nitroso de los compues-  
tos de fórmulas (V) y (VI) respectivamente, bien por reac-  
ción con un ácido, obteniendo así los derivados de fórmu-  
las (I) y (II) respectivamente en los que R es hidrógeno,  
o bien por reacción con un hidróxido de metal alcalino y  
10 neutralización posterior, obteniendo así los derivados de  
fórmulas (I) y (II) respectivamente en las que R es un gru-  
po carboxilo.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado por formar ácido nitroso in situ por reac-  
ción de un nitrito de metal alcalino en disolución acuosa  
con un ácido.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª,  
caracterizado porque el ácido es ácido clorhídrico.

20 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la desnitrosación con el ácido se efec-  
túa con ayuda de un ácido mineral u orgánico.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª,  
caracterizado porque el ácido mineral es ácido clorhídrico.

25 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª,  
caracterizado porque el ácido orgánico es ácido trifluoro-

1 acético.

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la desnitrosación con hidróxido de metal alcalino se efectúa en disolución acuosa a la temperatura de reflujo.

10 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por descarboxilar un compuesto de fórmula (I) ó (II) en el que R es un grupo carboxilo, para obtener un compuesto de fórmula (I) ó (II) correspondiente en el que R es hidrógeno.

9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, caracterizado por efectuar la descarboxilación por medio de cobre en polvo en presencia de quinolefina.

15 10ª.- Procedimiento de preparación de derivados de piridina.

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

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

20

Madrid, 11. MAY 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.

25

040478

VAL