

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION

04. JUL. 1978

AI

471403

20 DIC 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
77/21517	12.7.77	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIENOPIRIDINA"

71 SOLICITANTE (S)  
PARCOR (Dossier No. 274/78)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
40, Avenue Georges V, 75008 París, Francia.

72 INVENTOR (ES)  
Emile Braye y André Bousquet

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.213)

lpm.

POOR  
QUALITY

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de la tienopiridina.

Se ha descrito en la solicitud de patente francesa 75 03 968 y su primer certificado de adición

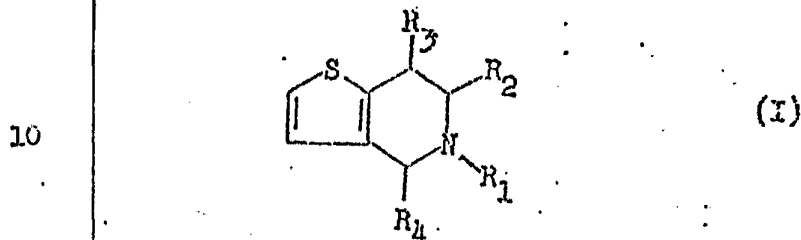
5 75 23 786 un procedimiento de preparación de tienopiridina por reacción de un derivado de  $\beta$ -tienil-2-etilamina, eventualmente sustituido, con formaldehído en presencia de un ácido. Esta reacción se realiza preferiblemente en dos etapas, primero por reacción de la  $\beta$ -tieniletilamina con formaldehído, y después por ciclización del producto obtenido  
10 en medio anhidro por un ácido anhidro. Sin embargo, el grado de conversión del producto de partida es sólo del orden de 60 a 65%, lo que obliga a una recirculación del producto de partida que no ha reaccionado.

15 Además, este procedimiento no permite preparar derivados de tienopiridina sustituidos en posición 4 con ayuda de la reacción de Pictet Spengler, por acción de un aldehído sobre un derivado de tieniletilamina.

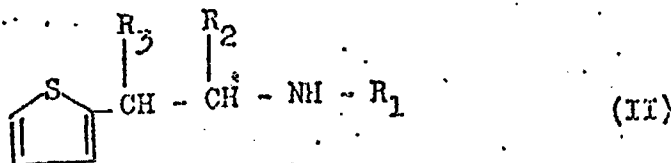
20 Se conocía igualmente un procedimiento de preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinoleínas a partir de derivados N-benzoilados de beta-arilamina y éter clorometilmetílico, descrito en Chemical Communications 1969, 1283-4. Sin embargo, conviene hacer notar que la ciclización tiene lugar sobre un núcleo bencénico fuertemente activado, y  
25 que el centro de reacción es una amida.

1            La presente invención tiene por objeto solucionar  
 2            estos inconvenientes proporcionando un procedimiento  
 3            que permite al mismo tiempo acceder a los derivados sus-  
 4            tituidos en posición 4 y obtener rendimientos y grados de  
 5            conversión netamente más altos.

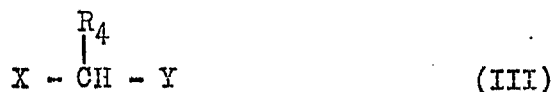
Así pues, tiene por objeto un procedimiento de  
 preparación de compuestos de fórmula general



15            en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical  
 20            alcoholo, arilo o aralcoholo eventualmente sustituido,  $R_2$   
 25            y  $R_3$  son idénticos o diferentes y representan un átomo de  
 hidrógeno, un radical alcoholo inferior, arilo o heterocí-  
 clico, y  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un radical  
 alcoholo, un radical cicloalcoholo, alcoxicarbonilo, car-  
 boxilo, arilo o heterocíclico, caracterizado por hacer reac-  
 cionar un compuesto de fórmula

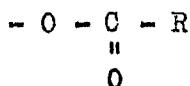


1 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se han definido anterior-  
mente, con un compuesto de fórmula



5

en la que  $R_4$  es tal como se ha definido anteriormente; X  
es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi eventualmente sus-  
tituido, tioalcohilo eventualmente sustituido o amino even-  
tualmente sustituido; Y representa un grupo alcoxi even-  
tualmente sustituido, tioalcohilo eventualmente sustituido,  
10 amino eventualmente sustituido, o un grupo de fórmula



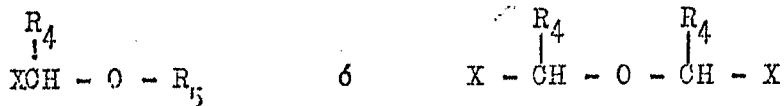
15

en la que R es un radical alcohilo inferior o arilo, o los  
dos grupos X e Y forman, con el átomo de carbono al que es-  
tán unidos, un núcleo heterocíclico de seis eslabones hexa-  
hidro-S-triazínicos, trioxánico o tritiánico, en un disol-  
vente inerte, a una temperatura comprendida entre 0 y 150°C  
y en un medio anhidro, y eventualmente se libera la base  
20 libre.

Los compuestos de fórmula III que se emplean en  
el procedimiento pueden ilustrarse según la naturaleza de  
X e Y por los compuestos que siguen.

a) un éter de halogenometilo del tipo

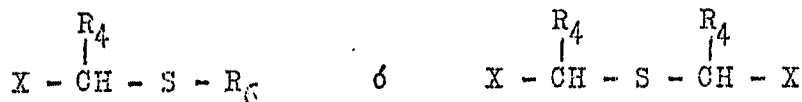
1



5

en la que X es un átomo de halógeno tal como Cl ó Br y  $R_5$  es un radical alcohilo inferior o arilo.

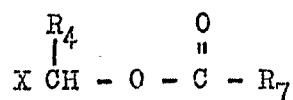
b) un tioéter de halogenometilo del tipo



10

en el que X es un átomo de halógeno tal como Cl ó Br y  $R_6$  es un radical alcohilo inferior o arilo.

c) un éster de halogenometilo del tipo

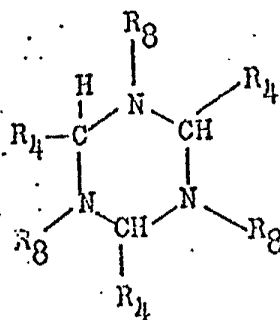


15

en que X es un átomo de halógeno tal como Cl o Br y  $R_7$  es un radical alcohilo inferior o arilo.

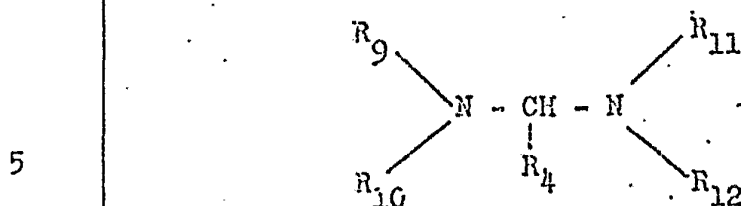
d) una S - hexahidro-S-triazina de fórmula

20



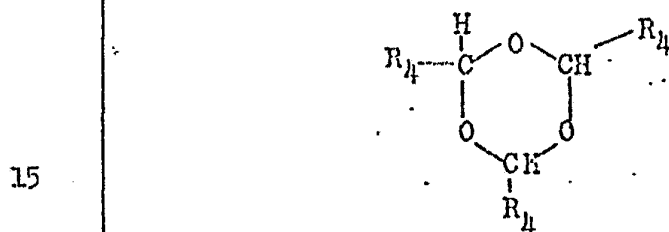
25

1 o un derivado aminado de fórmula

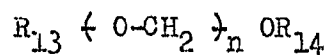


10 en las que  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son radicales alcoholo inferior que forman eventualmente entre ellos un puente de nitrógeno o radicales arilo, idénticos o diferentes.

e) Un trioxano de fórmula



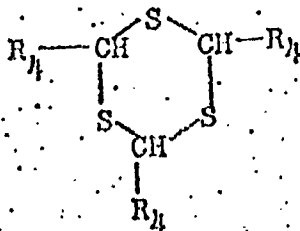
o un derivado de polioximetileno de fórmula



20 en las que  $R_{13}$  y  $R_{14}$  son átomos de hidrógeno o radicales alcoholo inferiores o arilo, idénticos o diferentes, y  $n \geq 1$ .

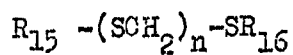
f) Un tritiano de fórmula

1



5

o un derivado de politiometileno de fórmula



10 en que  $R_{15}$  y  $R_{16}$  son radicales alcohilo inferiores o ari-  
los, idénticos o diferentes, y  $n \geq 1$ .

15 La reacción entre el compuesto de fórmula II y  
el compuesto de fórmula III se efectúa en un disolvente  
inerte a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C, pe-  
ro preferiblemente entre la temperatura ambiente y el punto  
de ebullición del compuesto más volátil, que es en general  
uno de los disolventes empleados.

20 Esta reacción pasa seguramente por la formación  
de un compuesto intermedio que no se aísla, sino se cicli-  
sa in situ, como se describirá más adelante.

Ahora bien, la ciclización de este compuesto in-  
termedio necesita la presencia de un ácido que, o bien se  
genera en el medio por la reacción de formación del inter-  
medio, o bien se añade cuando esta reacción de formación  
25 del intermedio no lo suministra. La formación de ácido in

1 situ depende de la naturaleza del compuesto de fórmula  
III; así, para los compuestos de fórmula III de los tipos  
a, b y c, se observa la formación de tal ácido de fórmula  
XH, que sirve de agente de ciclización, mientras que para  
5 los compuestos de fórmula III de los tipos d, e y f no se  
forma ácido.

En este último caso, se emplea un disolvente de  
reacción que contiene un ácido que puede ser por ejemplo:

10 un ácido mineral preferiblemente anhidro, tal  
como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico, fos-  
fórico, un ácido orgánico, carboxílico, tal como los áci-  
dos oxálico, acético, monocloroacético o sulfónico, tal  
como los ácidos metanosulfónico o bencenosulfónico.

15 En el caso en que el ácido se genera en el medio,  
se prefiere añadir el compuesto de fórmula III en la diso-  
lución del compuesto de fórmula II, aunque lo contrario es  
igualmente posible. En los otros casos, se prefiere añadir  
una mezcla de los compuestos de fórmulas II y III al disol-  
vente de reacción que contiene el ácido de ciclización.

20 Lo más frecuente es que la reacción sea rápida,  
pero a veces puede ser ventajoso calentar al final de la  
reacción para acelerarla.

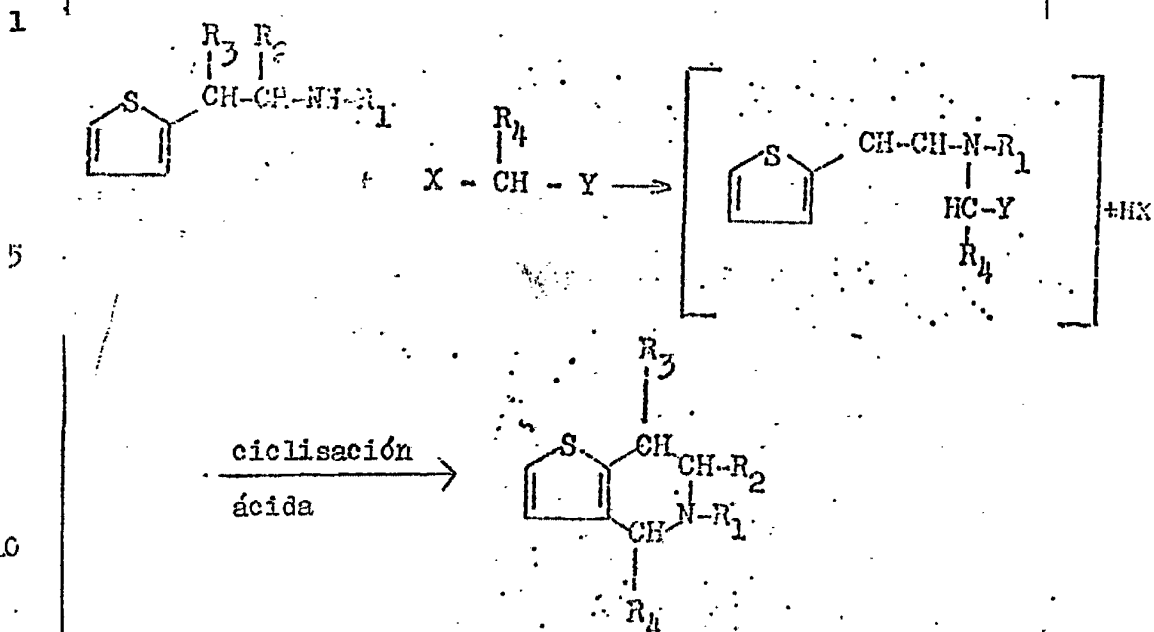
25 Se puede trabajar a presión atmosférica o a una  
presión superior, pero la presión atmosférica es suficien-  
te en general.

1                    Se efectúa la reacción en un disolvente inerte  
frente a los reactivos, particularmente los compuestos de  
fórmula III. Este disolvente ha de ser anhidro, ya que el  
agua descompone los compuestos de fórmula III. Se emplea  
5                    preferiblemente un disolvente aprótico que puede ser de  
naturaleza polar, como la dimetilformamida, el dimetilsul-  
fóxido, la hexametilfosforotriamida u otro disolvente, tal  
como benceno, tolueno, un disolvente clorado, tal como  
un hidrocarburo clorado, o éteres ligeros.

10                   Es ventajoso efectuar la reacción en un disolven-  
te en el que el halogenuro del compuesto de fórmula I es  
poco o nada soluble, pues en efecto se puede entonces ais-  
lar la sal del compuesto de fórmula I, al final de la reac-  
ción, por filtración del precipitado formado. Este modo  
15                   de trabajo permite, además de una comodidad de puesta en  
práctica, obtener excelentes rendimientos.

                  Los compuestos de fórmula II y III se hacen reac-  
cionar en cantidades estequiométricas, o eventualmente con  
un exceso molar del compuesto de fórmula III que va hasta  
20                   alrededor de 50%.

                  Aunque no se pretende fijar un mecanismo de reac-  
ción, la sociedad solicitante considera que se debe indicar  
que la reacción transcurre en dos etapas que se dan en el  
esquema de reacción siguiente, no distinguiéndose netamen-  
25                   te estas dos etapas en la práctica.



15 La ciclización se hace pues con formación de un alcohol, un mercaptano, una amina o agua.

Esta ciclización se logra con muy buenos rendimientos y grados de conversión del producto de partida. Así, en las ciclizaciones en que el reactivo es éter clorometilmetílico, o tioéter clorometil-metílico, el grado de conversión del compuesto de fórmula II es próximo al 100%, y los rendimientos del orden de 90 a 95%.

20

Por otro lado, gracias al procedimiento de la invención se pueden obtener derivados de tienopiridina en los que el grupo  $\text{R}_4$  es un grupo arilo tal como el grupo

25

1 fenilo, un grupo heterocíclico tal como el grupo tienilo-2,  
un radical alifático o cicloalifático o un grupo funcional  
tal como alcoxicarbonilo o carboxilo.

5 La preparación de los reactivos de partida de  
fórmula III se realiza fácilmente por procedimientos cono-  
cidos en la bibliografía y que no están comprendidos en la  
invención. Algunos de los compuestos de fórmula III son  
inestables, y entonces es necesario prepararlos inmediata-  
mente antes de su empleo en el procedimiento de la inven-  
10 ción, en el que se emplean sin purificación.

Los ejemplos no limitativos siguientes se dan  
como ilustración del procedimiento de la invención.

Ejemplo 1. Preparación de clorhidrato de (cloro-2-bencil)-  
-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina

15 A una disolución de 50,8 g (0,2 moles) de N-(clo-  
ro-2-bencil)(tienil-2)-2-etilamina en 70 cm<sup>3</sup> de dimetilfor-  
mamida, calentada a 60°C, se le añaden en 7 minutos 22,7 g  
(0,24 moles) de éter clorometil-metílico. La temperatura  
del medio de reacción se mantiene a 60°C durante toda la  
20 fase de adición por enfriamiento con agua. Treinta minutos  
después de acabada la adición del éter clorometil-metílico  
el medio se enfría a 20°C. El producto esperado, que ha  
precipitado, se filtra y se lava dos veces con 70 cm<sup>3</sup> de  
acetona. Se obtienen 45,1 g de clorhidrato de (cloro-2-ben-  
25 cil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina. (Rendi-

1 miento 75%).

El tratamiento de los filtrados permite recuperar además 9 g del compuesto buscado (rendimiento 90%. P. de f. 190°C.).

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

10 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 cm<sup>3</sup> se introducen 25,1 g (0,1 mol) de N-(cloro-2-bencil)(tienil-2-)-2-etilamina en disolución en 30 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Se añaden después en 6 minutos 18,3 g (0,11 moles) de cloro-2-etoxi-acetato de etilo y se calienta 4 horas a 80°C. El producto esperado comienza a precipitar. Después de enfriar el medio, el producto se filtra y se  
15 recristaliza tres veces en 20 cm<sup>3</sup> de acetona. Se obtienen 20,5 g de clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-etoxicarbonil-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina (rendimiento 55%).

20 El tratamiento de los filtrados permite obtener de nuevo 10 g de producto bruto (P. de f. 156°C). El producto bruto se obtiene analíticamente puro por recristalización en una mezcla de etanol-éter isopropílico (rendimiento total 81,8%).

25 Ejemplo 3 Preparación del clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-(tienil-2)-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.

1 a) Preparación de éter(tienil-2)clorometil-metilico.

5 Se introducen en un matraz de fondo redondo, con agitación, 112 g (1 mol) de (tienil-2)carboxaldehido, 50 g (1,55 moles) de metanol, 125 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 150 g de sulfato de sodio. Se enfría el medio de reacción a -35°C y se hace pasar hasta la saturación una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco evitando que la temperatura exceda de -20°C. Después de interrumpir el burbujeo de ácido clorhídrico, el medio de reacción se deja a -20°C, con agitación, durante 2 horas. Se evapora a continuación el cloruro de metileno a -20°C para obtener el éter (tienil-2)clorometil-metilico bruto.

10

15 b) Preparación de clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-(tienil-2)-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.

Se hace reaccionar N-(cloro-2-bencil)(tienil-2)-2-etilamina con el éter preparado en a) antes, de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, para obtener el compuesto buscado (punto de fusión de la base 109°C).

20

Ejemplos 4 y 5

Se preparan, de un modo análogo al descrito en el ejemplo 1, los compuestos siguientes:

25 clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-fenil-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina. (P. de f. de la base

1 95°C).

Clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-isopropil-4-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina. (P. de f. de la base 172°C),

5 respectivamente a partir de N-(cloro-2-bencil) (tienil-2)-2-etilamina y los compuestos siguientes:

- éter  $\alpha$ -clorobencil-metílico,
- cloro-1-etoxi-1-metil-2-propano.

Ejemplo 6.

10 Preparación del clorhidrato de tetrahidro-4,5,6,7-tieno-  
[3,2-c]piridina

A una disolución de 12,7 g (0,1 moles) de (tienil-2)-2-etilamina en 20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, calentada a 55°C, se le añaden en 10 minutos 8,05 g (0,1 mol) de éter clorometil-metílico diluido en 10 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. Tras la adición del éter clorometil-metílico el medio se mantiene 2 horas a 70°C y después se enfría a la temperatura ambiente. El producto esperado, que ha precipitado, se enjuaga con acetona. Se obtienen 5,5 g de clorhidrato de tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina (P. de f. 225°C) (Rendimiento 31%).

15

20

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

a) Preparación del tioéter clorometil-metílico

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de

25

07068

1 una capacidad de 1 litro se introducen 274 g (2,3 moles)  
de cloruro de tionilo y 400 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.  
Se calienta a reflujo (41°C) y se añaden lentamente 156 g  
5 de dimetilsulfóxido. Durante toda la adición se observa  
un importante desprendimiento gaseoso constituido por SO<sub>2</sub>  
y HCl. Se tiene que mantener un ligero calentamiento para  
conservar el medio a reflujo. Al final de la adición del  
10 dimetilsulfóxido se hace pasar una corriente de nitrógeno  
para eliminar el ácido clorhídrico disuelto. El medio de  
reacción (333 g) se emplea tal como está en la operación  
de ciclización que se describe más adelante. Un análisis  
cuantitativo por cromatografía en fase gaseosa da los re-  
sultados siguientes:

15	tioéter clorometil-metílico:	56,77%
	cloruro de metileno	33%
	b) clorhidrato de (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-	
	-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.	
20	A 52 g (0,2 moles) de N-(cloro-2-bencil)(tienil-	
	-2)-2-etilamina en disolución en 60 cm <sup>3</sup> de dimetilsulfóxi-	
	do y calentados a 60°C se le añaden en 30 minutos 51 g	
	(0,3 moles) de tioéter clorometil-metílico bruto preparado	
	en la etapa (a) descrita antes. La temperatura del medio	
	de reacción se eleva entonces progresivamente y se mantiene	
25	entre 80 y 85°C durante toda la fase de adición por enfria-	
	miento con agua. Al final de la adición del tioéter cloro-	

1 metil -metílico el medio se enfría a 6°C. El producto es-  
perado precipita fácilmente. Tras filtración y lavado con  
2 x 70 cm<sup>3</sup> de acetona, se obtienen 44,1 g de clorhidrato  
de (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]pi-  
5 ridina (rendimiento 73,5%). El tratamiento de los filtra-  
dos permite recuperar aún 10 g del compuesto buscado (ren-  
dimiento 90%. P. de f. 190°C). El producto bruto así ob-  
tenido contiene de 1 a 2% de impurezas y puede hacerse  
analíticamente puro por recristalización en etanol.

10 Ejemplo 8. Preparación de clorhidrato de (cloro-2-bencil)-  
-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.

El mismo compuesto que en el ejemplo 1 se prepara como sigue.

15 Se hacen reaccionar, con calentamiento durante  
3 horas, 66,5 g (0,44 moles) de pivalato de clorometilo  
con una disolución de 103 g (0,4 moles) de N-(cloro-2-  
-bencil)(tienil-2)-2-etilamina en 300 cm<sup>3</sup> de dimetilsul-  
fóxido, para obtener el compuesto buscado con un rendimien-  
to de 51%.

20 Ejemplo 9. Preparación del clorhidrato de (cloro-2-bencil)  
-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.

25 A 42 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida en los que se han  
disuelto 0,25 moles de ácido clorhídrico gaseoso y que se  
han calentado a 40°C, se les añade en 2 minutos una mez-  
cla de 25,15 g (0,1 mol) de N-(cloro-2-bencil)(tienil-2)-

1 -2-etilamina y 15,3 g (0,033 moles) de s.hexahidrotiazina  
de o.-clorobencilamina. La reacción es exotérmica y duran-  
te la adición se debe enfriar con agua para mantener la  
5 temperatura del medio de reacción por debajo de 70°C. Al  
final de la adición se deja 30 minutos en agitación y des-  
pués se enfría. Se filtra y se lava dos veces con acetona  
el producto esperado. Se obtienen 17,3 g de clorhidrato  
de (cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]pi-  
ridina. El tratamiento de los filtrados permite recuperar  
10 10 g más del producto esperado (rendimiento global, 90%).  
Ejemplos 10 a 12. Preparación del clorhidrato de (cloro-2-  
bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno[3,2-c]piridina.

Siguiendo el mismo modo de trabajo descrito en  
el ejemplo 9, se obtiene el compuesto indicado en el ejem-  
15 plo presente sustituyendo la s.hexahidrotiazina de o.clo-  
robencilamina por

- s.hexahidrotiazina de n.butilamina (rendimien-  
to alrededor de 90%)

- urotropina (rendimiento, 60%)

20 - paraformaldehído (rendimiento, 83%).

Ejemplo 13. Preparación del clorhidrato de tetrahidro-4,5,  
6,7-tieno[3,2-c]piridina

A 73 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida calentados a 45°C,  
en los que se han disuelto 0,45 moles de ácido clorhídrico  
25 gaseoso, se añade en 25 minutos una mezcla de 17 g (0,2 mo-

1 les) de s.hexahidrotiazina de n.butilamina y 26 g de  
(tienil-2)-2-etilamina. La temperatura del medio se mantie-  
ne a 45°C durante la adición con ayuda de un baño de agua  
fría. Al final de la adición, el producto esperado preci-  
5 pita. Por filtración se obtienen 22,16 g de clorhidrato de  
tetrahidro-4,5,6,7-tieno / 3,2-c / piridina (rendimiento,  
65%).

Ejemplo 14. Preparación de clorhidrato de (cloro-2-bencil)  
-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno / 3,2-c / piridina.

10 A 2,25 g (0,075 moles) de paraformaldehido en  
suspensión en 20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se les añaden  
9,61 g (0,1 mol) de ácido metanosulfónico. Estando la tem-  
peratura del medio en 72°C, se añaden en 2 minutos 13 g  
(0,05 moles) de N-(cloro-2-bencil)(tienil-2)-2-etilamina  
15 disueltos en 5 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida. La temperatura del  
medio alcanza 90°C. El medio se enfría entonces a 20°C y  
se vierte sobre 50 cm<sup>3</sup> de sosa 4N. Se somete a extracción  
con 30 cm<sup>3</sup> y después con 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Las  
fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio  
20 y se evaporan. Se obtiene un aceite que se toma de nuevo  
con 30 cm<sup>3</sup> de etanol en el que se han disuelto 0,15 moles  
de ácido clorhídrico gaseoso. Tras evaporación parcial  
del etanol precipita el producto esperado. Se filtra, se  
lava con acetona y se seca. Se obtienen 11,35 g de clorhi-  
drato de N-(cloro-2-bencil)-5-tetrahidro-4,5,6,7-tieno-  
25 / 3,2-c / piridina (rendimiento 75,6%).

1

REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de la tienopiridina de fórmula general

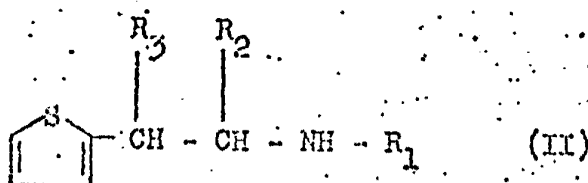
10



15

en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, eventualmente sustituido,  $R_2$  y  $R_3$  son idénticos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo inferior, arilo o heterocíclico, y  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo, un radical cicloalcoholo, alcocarbonilo, carboxilo, arilo o heterocíclico, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

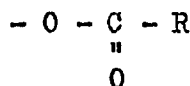
07068

1 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son tal como se han definido antes, con un compuesto de fórmula



5 en la que  $R_4$  es tal como se ha definido antes; X es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi eventualmente sustituido, tialcoholo eventualmente sustituido o amino eventualmente sustituido; Y representa un grupo alcoxi eventualmente sustituido, tialcoholo eventualmente sustituido, amino eventualmente sustituido, o un grupo de fórmula

10



en la que R es un radical alcoholo inferior o arilo; o los dos grupos X e Y forman, con el átomo de carbono al que están unidos, un núcleo heterocíclico de seis eslabones hexahidro-S-triazínico, trioxánico o tritriánico, en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre 0 y 150°C y en un medio anhidro, y eventualmente liberar la base libre.

15

20  $2^a$ .- Un procedimiento según la reivindicación  $1^a$ , caracterizado por efectuar la reacción entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del compuesto más volátil.

25  $3^a$ .- Un procedimiento según la reivindicación  $1^a$ , caracterizado porque el disolvente inerte es un disol-

1      vente aprótico polar tal como dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, hexametilfosforotriamida, o benceno o un disolvente clorado tal como un hidrocarburo clorado o un éter ligero.

5                4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el disolvente contiene un ácido mineral u orgánico de tipo carboxílico o sulfónico.

10               5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el ácido es ácido clorhídrico o metanosulfónico.

                6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el disolvente se elige de modo que sea un no disolvente del halogenuro del compuesto de fórmula I.

15               7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto de fórmula III en una cantidad comprendida entre la estequiometría y un exceso molar del 50% con relación al compuesto de fórmula II.

                8ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TIENOPIRIDINA.

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

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

MCC.

07068

Madrid, 04 JUL 1978

P.A. Alberto de Eizaburu  
Por Poder