

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	473074	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	5 SET. 1978	

(RAN 4070/50-000)

**PATENTE DE INVENCION**

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

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
78083	6 Septiembre 1.977	Luxemburgo
7908/78	21 Julio 1.978	Suiza

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D ; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENOTTACINA"

(71) SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

(72) INVENTOR (ES)
Rudolf Pfister - Paul Zeller - Dieter Binder - Otto Hromatka

(73) TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

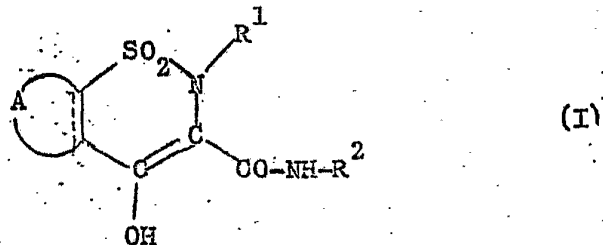
(74) REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR  
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de tiacina y mas particularmente a derivados de tieno-  
tiacina de la fórmula general

5



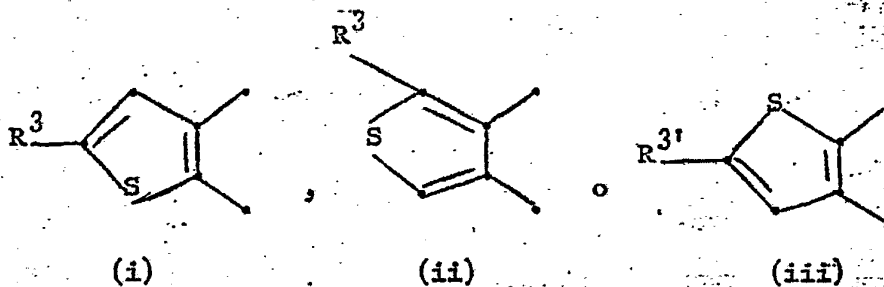
10

en donde



representa el grupo

15



20

$R^1$  denota alquilo inferior,  
 $R^2$  denota el radical de un heterociclo aromático con 1 a 4 heteroátomos opcionalmente substituido por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un radical de fenilo opcionalmente substituido por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior,

25

$R^3$  denota halógeno y

$R^{3'}$  denota hidrógeno o halógeno,

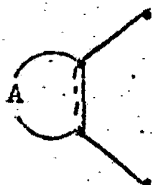
y sus sales.

El término "alquilo inferior" utilizado en esta descripción denota grupos de hidrocarbano saturados de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isobutilo y t-butilo. El término "alcoxilo inferior" se refiere a grupos hidrocarbonoxilicos con 4 átomos de carbono a lo sumo. El término "halógeno" se refiere a los cuatro halógenos, o sea cloro, bromo, flúor y yodo. El término "radical de un heterociclo aromático con 1 a 4 heteroátomos opcionalmente substituido por uno o dos grupos de alquilo inferior" incluye radicales de heterociclos aromáticos pentagonales o hexagonales con 1-4 átomos de nitrógeno y/u oxígeno y/o azufre opcionalmente substituidos por uno o dos grupos de alquilo inferior; ejemplos son 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 y 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo.

En una clase preferida de compuestos de la fórmula general I,  $R^3$  y  $R^{3'}$  denotan cloro o bromo, prefiriéndose

particularmente el cloro. R<sup>1</sup> es, de preferencia, el grupo de metilo. R<sup>2</sup> denota, de preferencia, 2-tiazolilo, 5-isoxazolilo o 2-piridilo.

5



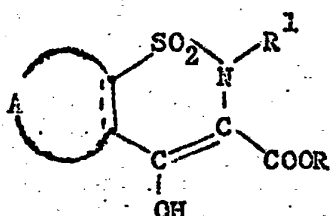
es, de preferencia el grupo (i) o (ii).

10

Los compuestos particularmente preferidos son 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina y 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno [3,2-e]-1,2-tiacina.

15

Los derivados de tienotiacina de la fórmula I pueden prepararse según el invento haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

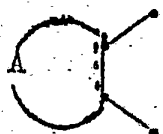


(II)

20

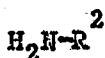
en donde

R denota alquilo inferior y



y R<sup>1</sup> tienen el significado antes indicado con una amina de la fórmula general

25



(III)

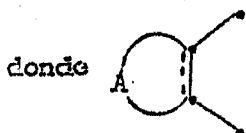
en donde

$R^2$  tiene el significado antes indicado,

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

5 La reacción de conformidad con el invento puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente inerte. Los disolventes apropiados son los alcoholes tal como etanol, los hidrocarburos tal como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tal como cloro-  
10 formo, clorobenceno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono, dimetilformamida y dioxano. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, mediante calentamiento, prefiriéndose particularmente la temperatura del punto de fusión o la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

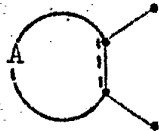
15 Los compuestos de partida para el procedimiento del invento pueden prepararse en forma de por sí conocida a partir de productos conocidos. En particular pueden sintetizarse según los esquemas reaccionales siguientes y según los detalles específicos que se ofrecen en los ejen-  
20 plos. El esquema reaccional I se refiere a compuestos en



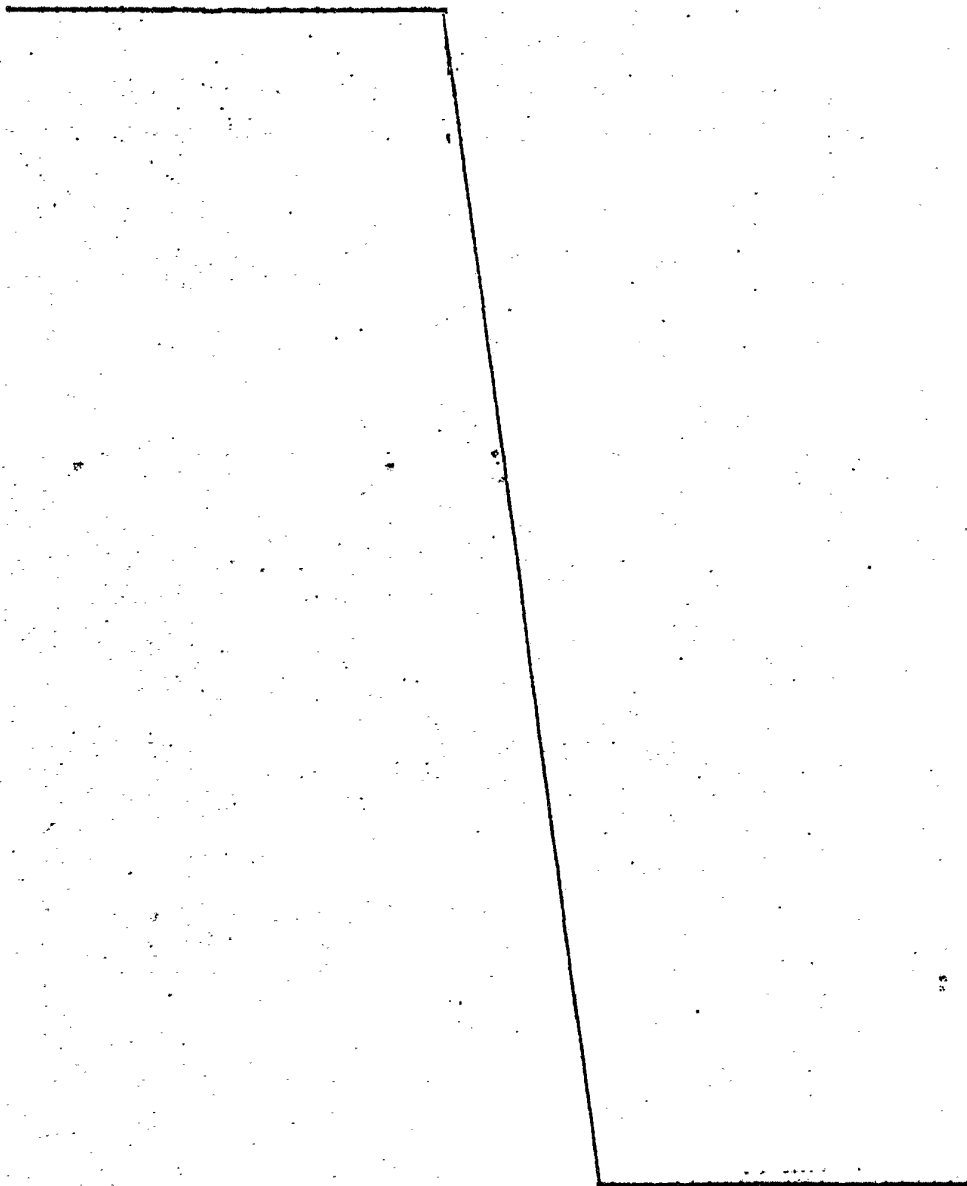
representa el grupo (i), el esquema

25 reaccional II a compuestos en donde 

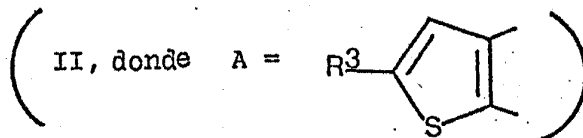
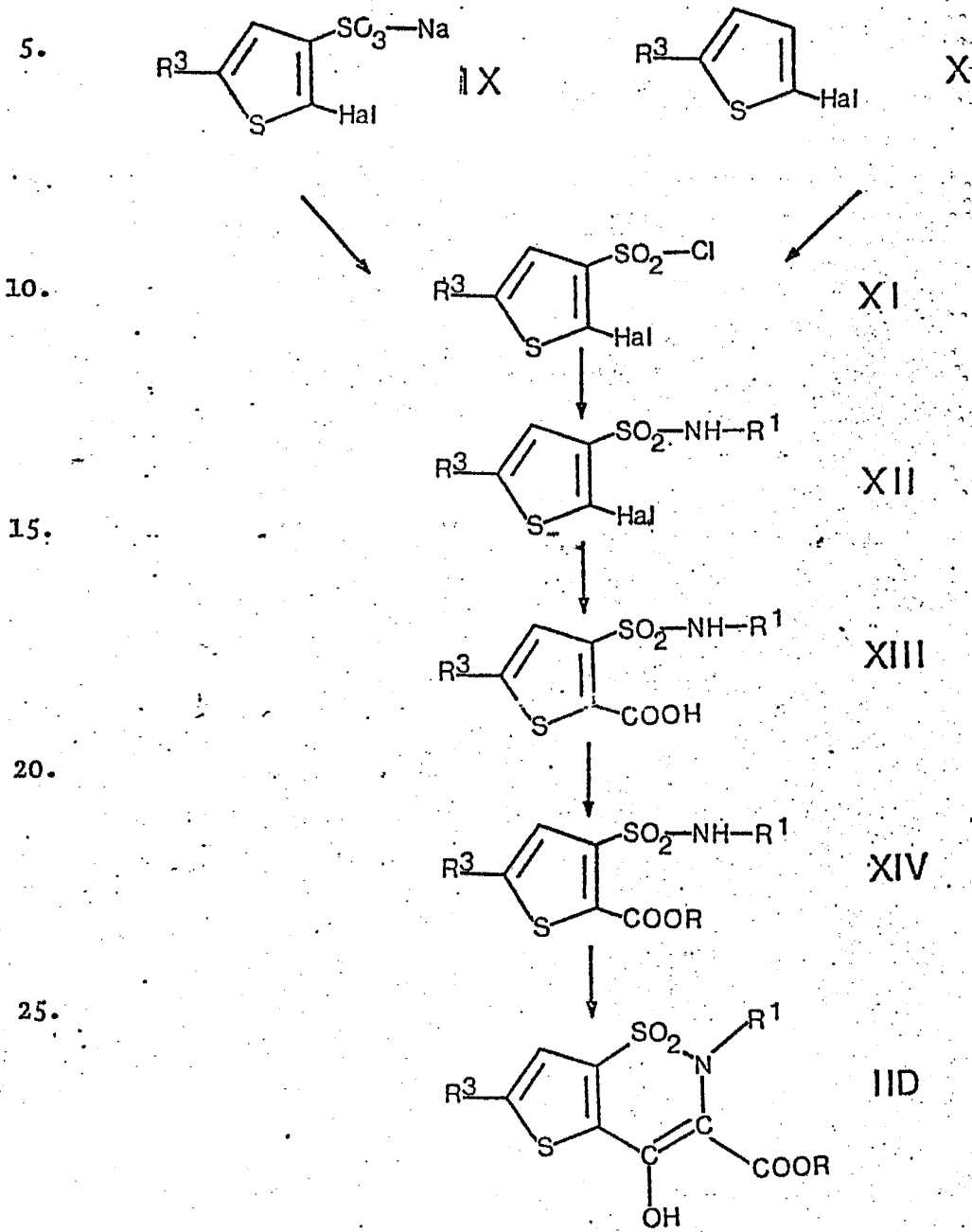
representa el grupo (ii), y el esquema reaccional III a con  
puestos en donde



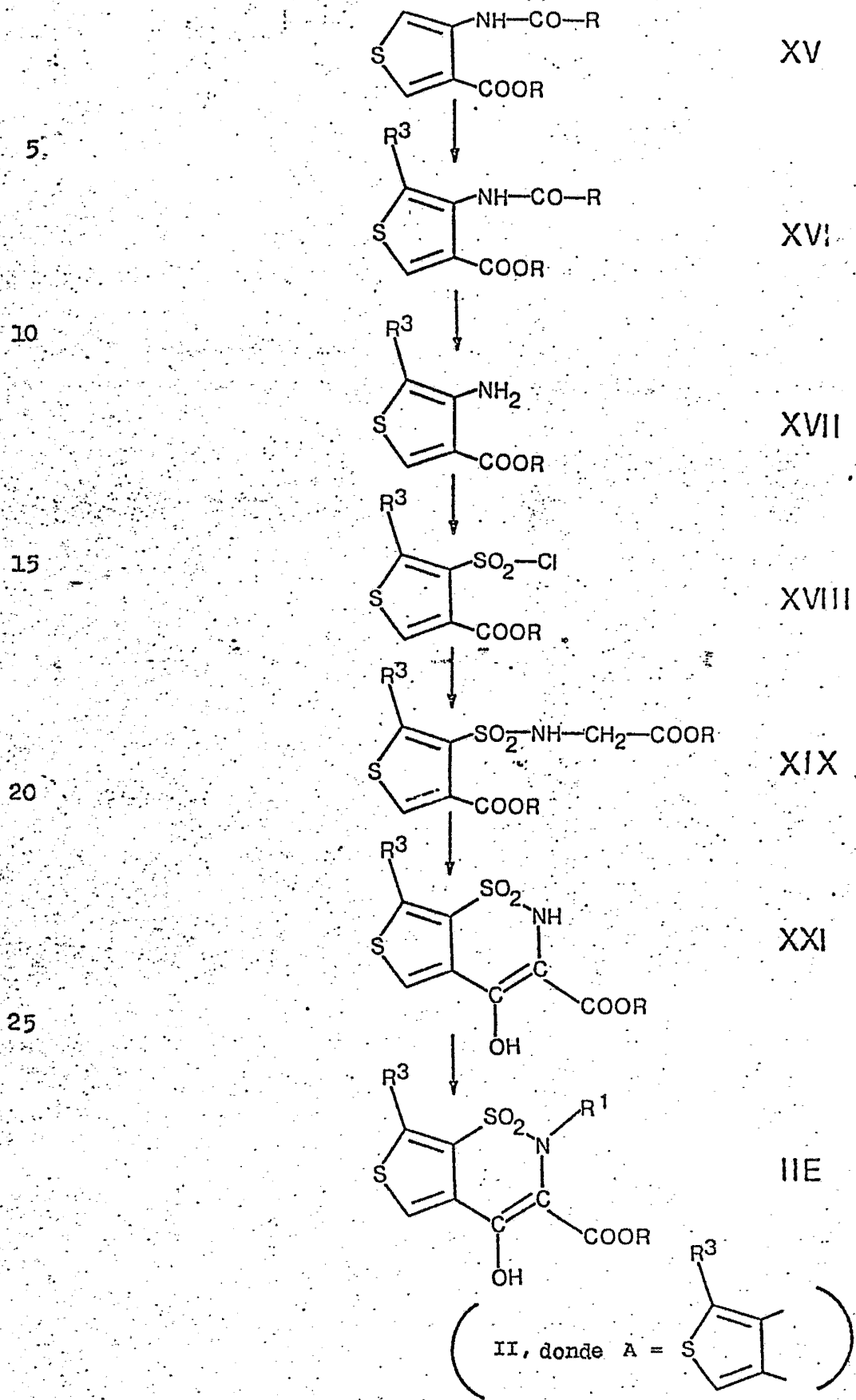
representa el grupo (iii).



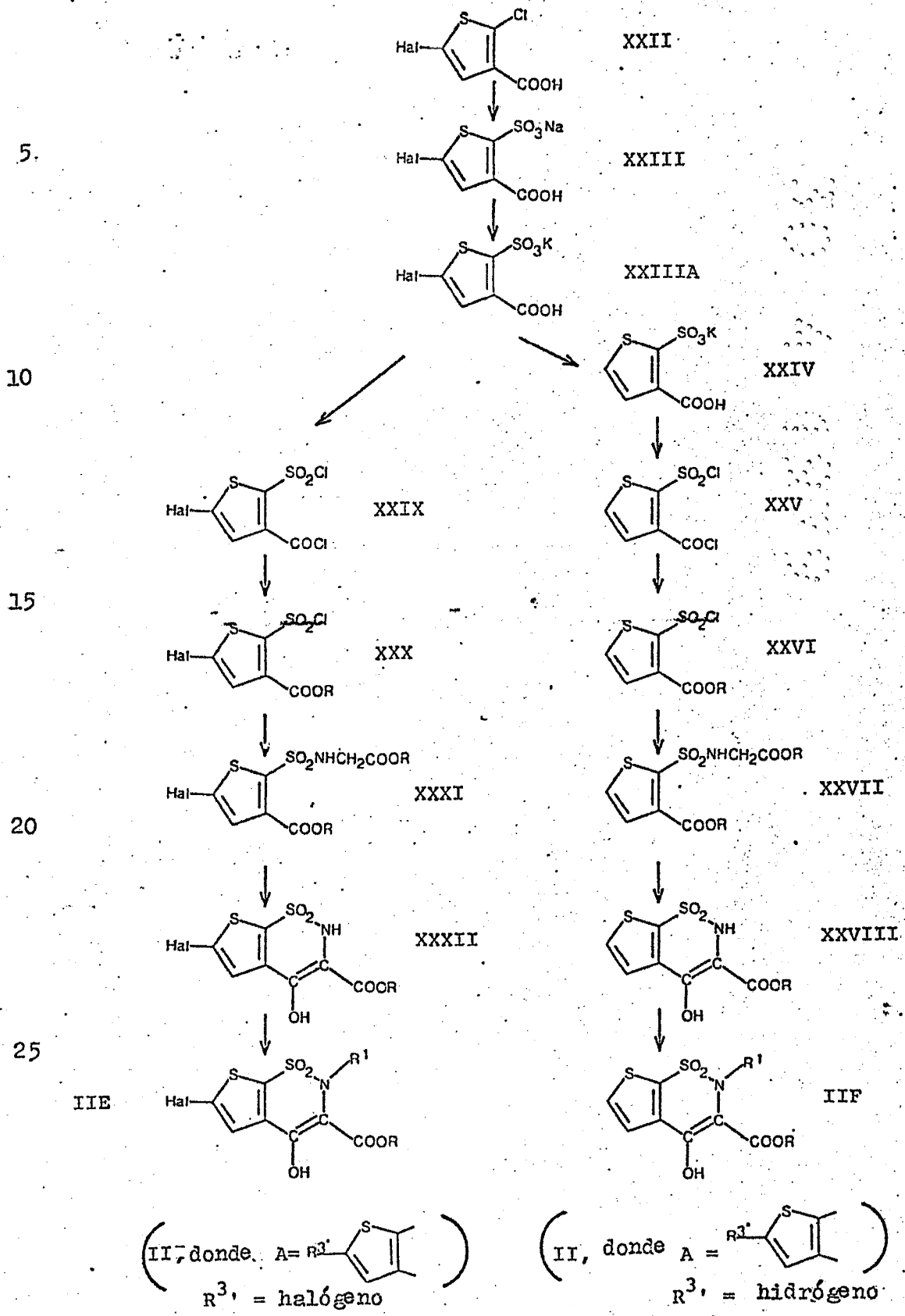
Esquema de Reacción I



Esquema de Reacción II



Esquema de Reacción III



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 alcalino-terreos (por ejemplo magnesio y calcio) y aminas (por ejemplo trietanolamina, dietilaminoetanol, trietilamina, trimetilamina, dietilamina y similares). Los compuestos de la fórmula I que contienen 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).

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales tienen efecto anti-inflamatorio, analgésico, y anti-reumático. Estas propiedades farmacológicas valiosas pueden determinarse utilizando métodos corrientes, por ejemplo mediante la prueba del edema en la pata por caolín (en ratas). En esta prueba se produce en la pata posterior derecha de una rata una inflamación local aguda mediante inyección intradérmica de 0,1 cc de una suspensión de caolín al 10% (bolus alba).

La substancia que ha de investigarse se administra por vía oral y se miden los parámetros siguientes:

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

La sustancia que se investiga se administra media hora antes y 3 horas y media después de la inyección de caolin y los parámetros antes indicados se miden 4 horas después de dicha inyección de caolin. El efecto inhibitor del edema se ofrece como un porcentaje basado sobre la diferencia en la intensidad del edema entre los animales sin tratar y los animales tratados con la sustancia que se investiga, y la actividad anti-noceptiva que se ofrece como el aumento porcentual del umbral del dolor.

En esta prueba el 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxil-2-metil-3-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[2,3,-e]-1,2-tiacina en una dosis de 0,3 mg/kg y por vía oral produce una inhibición del edema del 20% y un aumento del 97% del umbral del dolor, y con una dosis de 1 mg/kg y por vía oral produce una inhibición del edema del 33% y un aumento del 129% del umbral del dolor.

Los compuestos de la fórmula I tienen cualitativamente un efecto similar al de la fenilbutazona, que es bien conocida por su empleo y propiedades terapéuticas. Asimismo inhiben la agregación de plaquetas sanguíneas - según puede demostrarse con la prueba estandarizada apropiada y tienen también por tanto, propiedades antitrombóticas.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contengan dichos compuestos mezclados con un vehículo inerte farmacéutico orgánico o inorgánico apropiado para

aplicación enteral o parenteral, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles y vaselina. Los preparados farmacéuticos pueden formularse en forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, en forma semi-sólida, por ejemplo de unguentos, o en forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones. Cuando sea necesario pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tal como conservadores, agentes estabilizantes, o agentes emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse por vía oral a humanos en una dosis diaria de 1 a 100 mg, de preferencia 2-10 mg.

Los ejemplos que siguen, en donde todas las temperaturas se ofrecen en grados centígrados, ilustran el invento.

EJEMPLO 1

Se calienta durante 18 horas, bajo reflujo, 4,2 g (0,0153 mol) de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con 2,15 g (0,0229 mol) de 2-aminopiridina en 220 cc de xileno absoluto, mientras pasa una corriente de nitrógeno a través de la mezcla reaccional, después de lo cual se enfría la mezcla hasta la temperatura del ambiente. La cristalización del producto se inicia

mediante raspado. Después de mantener la mezcla reaccional durante una noche en frío se filtra por succión el producto precipitado, se digiere con una pequeña cantidad de dioxano y se recristaliza en etanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 223-225° (con descomposición).

El material de partida utilizado en este ejemplo se obtiene como sigue:

10 Se disuelven 59 g (1,48 mol) de hidróxido sódico en 637 cc de agua. Se calienta la solución hasta 90° y se adicionan 290,7 g (1,48 moles) de ácido 2,5-diclorotiofen-3-carboxílico y se disuelve mediante agitación. Se adicionan a la solución 156 g (1,50 mol) de bisulfito sódico en 430 cc  
15 de agua y se ajusta su pH a 7,5-7,7 con 167 cc aproximadamente de solución acuosa al 30% de hidróxido sódico. Se adiciona a la solución límpida 12 g (0,12 mol) de cloruro cuproso finamente pulverizado, que luego se hierve durante 24 horas bajo reflujo. La solución se filtra en caliente del óxido  
20 de cobre y se acidifica el filtrado con 400 cc de HCl concentrado y se enfría hasta 5°. El precipitado que se ha segregado se filtra por succión sin relavado y se seca en vacío a 110° hasta peso constante. Luego se hierve el precipitado con 3 x 500 porciones del cloruro de metileno. Se seca el residuo a 70° en vacío. Se obtiene 5-cloro-2-sulfotiofen-3-carboxilato sódico.  
25

Se disuelve en caliente 129 g (0,488 mol) de 5-  
-cloro-2-sulfotiofen-3-carboxilato sódico en una solución  
de 84,7 g (1,523 mol) de hidróxido potásico en 430 cc de  
agua, y se acidifica la solución resultante con 130 cc de  
5 HCl concentrado hasta un pH de 1, y se enfría lentamente  
hasta 5°. El precipitado que se separa se filtra por suc-  
ción sin relavado. Se concentra el filtrado mediante evapo-  
ración hasta 220 cc y se enfría de nuevo hasta 5°. El preci-  
pitado se separa se filtra por succión, se combina con el pro-  
10 ducto previamente obtenido y se seca en vacío a 110°C. Se  
obtiene 5-cloro-2-sulfotiofen-3-carboxilato potásico.

Se disuelven 40 g (0,143 mol) de 5-cloro-2-sul-  
fotiofen-3-carboxilato en 24 g (0,428 mol) de hidróxido  
potásico disuelto en 400 cc de agua, se agita con 4 g  
15 de carbón activado y se filtra. Luego se adicionan 2 g de  
paladio/carbón activado (Pd al 10%) y se hidrogena la mez-  
cla a la temperatura del ambiente y a una presión inicial  
de aproximadamente 1 atmósfera hasta que no se absorbe más  
hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador, se con-  
20 centra el filtrado por evaporación hasta 35 cc y se acidi-  
fica con HCl concentrado hasta un pH de 1. El precipita-  
do que se separa se redisuelve mediante calentamiento, se  
enfría la solución hasta 5°, y el producto precipitado se  
filtra por succión sin relavado y se seca en vacío hasta pe-  
25 so constante. Se obtiene 2-sulfotiofen-3-carboxilato potásico.

Se suspenden 64 g (0,26 mol) de 2-sulfotiofen-3-carboxilato potásico en 260 cc de oxiclорuro de fósforo. Se adicionan 114 g (0,546 mol) de pentacloruro de fósforo a la suspensión, que se calienta luego durante 3 horas a 95°. Luego se enfría la suspensión hasta 10°. Las sales inorgánicas precipitadas se separan mediante filtración por succión. Se concentra el filtrado mediante evaporación en vacío tanto como es posible y se recoge el residuo en 500 cc de cloroformo absoluto para separar las sales inorgánicas todavía presentes, y luego se filtra. Después de la separación por evaporación del disolvente queda un residuo oleoso que no cristaliza, pero es lo suficientemente puro para la ulterior reacción. Se obtiene cloruro de ácido 2-clorosulfoniltiofen-3-carboxílico.

Se disuelven 51 g (0,208 mol) de cloruro de ácido 2-clorosulfoniltiofen-3-carboxílico en 510 cc de cloroformo absoluto, se adicionan 10 g (0,312 mol) de metanol absoluto y se hierve la mezcla bajo reflujo hasta que se genera HCl adicional (unas 4 horas). El aceite restante después de separar el disolvente por destilación cristaliza con el enfriamiento y se utiliza como tal en la etapa siguiente. Se obtiene 2-clorosulfoniltiofen-3-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 51-54°.

Se agita en 475 cc de piridina absoluta durante 6 horas y a la temperatura del ambiente, 47,5 g

(0,198 mol) de 2-clorosulfoniltiofen-3-carboxilato de metilo y 49,7 g (0,396 mol) de clorhidrato de éster metílico de glicina.

5 Luego se separa por destilación en vacío el disolvente. Se distribuye el residuo entre 300 cc de HCl 2 N y 1 litro de éter. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa sacudiéndose con 4 x 250 cc de éter. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico, se agita con carbón activado, se filtra y se concentra mediante evaporación. El residuo oleoso cristaliza con el enfriamiento. Se obtiene 2-(N-metoxicarbonilmetil)-sulfamoiltiofen-3-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 120-124°.

15 Se disuelven 5,7 g (0,227 g átomo) de sódio en 150 cc de metanol absoluto, se concentra hasta sequedad mediante evaporación en vacío, y luego se calienta en vacío durante 1 hora a 100°. Se disuelven 30,2 g (0,103 mol) de 2-(N-metoxicarbonilmetil)-sulfamoiltiofen-3-carboxilato de metilo en 250 cc de benceno absoluto

20 mientras se calienta, se adiciona a la solución de metilato sódico antes preparada suspendida en 52 cc de benceno absoluto, y se agita a 60° durante 4 horas bajo nitrógeno. Luego se vierte la mezcla sobre 350 cc de HCl 2N y 200 g de hielo, mientras se agita, y se extrae con 3 x 300 cc de

25 cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se ex

traen mediante sacudimiento con 3 x 250 cc de solución de acetato sódico al 10%, volviéndose a sacudir las fases acuas en cada caso con una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Se extraen las fases orgánicas combinadas con 5 x 200 cc de solución de carbonato sódico al 10%, volviéndose a sacudir en cada caso la fase acuosa con una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Se acidifican las fases acuosas combinadas con HCl concentrado hasta pH de 1. El producto precipitado se extrae con 3 x 500 cc de cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico, se agita con carbón activado, se filtra y se concentra mediante evaporación, después de lo cual cristaliza el producto. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 210-212° (con descomposición).

Se disuelven 8,0 g (0,031 mol) de 1,1-dioxido de 4-hidroxi-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina en 80 cc de dimetilformamida absoluta y se enfría hasta 0°. Se adiciona luego 2,7 g (0,064 mol) de suspensión de hidruro sódico al 58% en aceite, que se ha liberado de aceite mediante lavado con 2 x 20 cc de benceno absoluto, y se agita la mezcla durante 2 horas a 0°. Luego se adicionan 4,8 g (0,034 mol) de yoduro de metilo de modo que la temperatura no se eleve sobre 10°. Después del final de la adición se agita la mezcla durante 2 horas a la tempera-

tura del ambiente. Se separa el disolvente por destilación en un vacío de chorro de agua y se distribuye el residuo entre 100 cc de HCl 2 N y 400 cc de cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y se sacude de nuevo con 2 x 100 cc de cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico, se agita con carbón activado, se filtra y se separa el disolvente por destilación. El residuo oleoso se cristaliza con metanol y el producto cristalino se separa por filtración bajo succión y se digiere con una pequeña cantidad de metanol enfriado por hielo. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con un punto de fusión de 178-180°.

EJEMPLO 2

Se calienta bajo reflujo, durante 17 horas, 0,25 g (0,91 mmol) de 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con 0,14 g (1,36 mol) de 2-aminotiazol en 28 cc de xileno absoluto, mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se enfría la mezcla a la temperatura del ambiente y la cristalización del producto se inicia mediante raspado. El producto se mantiene frío durante una noche. Los cristales precipitados se separan por filtración bajo succión y se recristalizan en etanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno[3,2-

-e]1,2-tiacina con un punto de fusión de 226-227° (con descomposición).

EJEMPLO 3

Se calienta bajo reflujo, durante 22 horas, 0,25 g (0,91 mmol) de 1,1-dioxido de 4-hidroxi-2-metil-2-metoxi-carbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con 0,13 g (1,36 mmol) de aminopiracina en 28 cc de xileno absoluto, mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se mantiene fría la mezcla reaccional durante una noche y se separa por filtración bajo succión el producto precipitado y se digiere con una pequeña cantidad de dioxano. Luego se recristaliza el producto en etanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-piraciniilcarbamoil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con un punto de fusión de 246-247° (con descomposición).

EJEMPLO 4

Se calienta bajo reflujo, durante 14 horas, 0,25 g (0,91 mmol) de 1,1-dióxido de 4 hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con 0,13 g (1,36 mmol) de 3-amino-5-metil-isoxazol en 28 cc de xileno absoluto, mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se deja enfriar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se cristaliza el producto mediante raspado. La mezcla reaccional se mantiene en frío durante una noche y el producto precipitado se separa

por filtración bajo succión y se recrystaliza en etanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-[3-(5-metil-isoxazolil)-carbamoil]-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con un punto de fusión de 243-244° (con descomposición).

5

EJEMPLO 5

10

Se somete a reflujo, durante 15 horas, en 45 cc de xileno absoluto 0,4 g (1,29 mmol) de 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina y 0,18 g (1,94 mmol) de 2-aminopiridina, mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se deja enfriar la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente y el producto se cristaliza mediante raspado. La mezcla reaccional se mantiene en frío durante una noche y los cristales precipitados se separan por filtración bajo succión y se recrystalizan en dioxano. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con un punto de fusión de 239-241° (con descomposición).

15

20

El material de partida utilizado en este ejemplo se obtiene como sigue:

25

Se suspenden 25 g (0,089 mol) de 5-cloro-2-sulfotiofen-3-carboxilato potásico en 100 cc de ortocloruro de fosforo mientras se agita. Se adiciona a la suspensión 39 g (0,187 mol) de pentacloruro de fósforo y se agita luego la mezcla durante 3 horas a 95°. Luego se

enfria la mezcla hasta 10° y se separa de las sales inorgánicas precipitadas mediante filtración por succión.

El filtrado se concentra por evaporación en vacío tanto como es posible y luego se recoge en 200 cc de cloroformo absoluto para separar las sales inorgánicas todavía presentes, y por último se filtra. Se separa por destilación el disolvente para dejar un aceite no cristalizante.

Se obtiene cloruro de ácido 5-cloro-2-clorosulfoniltiofen-3-carboxílico.

10 Se disuelven 21 g (0,075 mol) de cloruro de ácido 5-cloro-2-clorosulfoniltiofen-3-carboxílico en 210 cc de cloroformo absoluto, se adicionan 3,6 g (0,113 mol) de metanol absoluto y se hierve la mezcla bajo reflnjo (aproximadamente 4 horas) hasta que no se genera mas HCl. El disolvente se separa por destilación para dejar un aceite que cristaliza con el enfriamiento, el cual puede elaborarse mas tarde sin purificación ulterior.

15 Se obtiene 5-cloro-2-clorosulfoniltiofen-3-carboxilato de metilo.

20 Se agita durante 6 horas y a la temperatura del ambiente en 190 cc de piridina absoluta 18,6 g (0,068 mol) de 5-cloro-2-clorosulfoniltiofen-3-carboxilato de metilo y 17 g (0,135 mol) de clorhidrato de éster metílico de glicina. Luego se separa por destilación en vacío el disolvente. Se distribuye el residuo entre 150 cc de HCl

25

2N y 400 cc de éter, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa mediante sacudimiento con 3 x 100 cc de éter. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se agitan con carbón activado, se filtran y se concentran mediante evaporación. El residuo oleoso se cristaliza con éter, se separa por filtración bajo succión y se digiere con una pequeña cantidad de éter enfriado por hielo. Se obtiene 5-cloro-2-(N-metoxicarbonilmetil)-sulfanil-tiofen-3-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 95-97°.

Se disuelven 10,6 g (0,0693 g átomo) de sodio en 100 cc de metanol absoluto. Se concentra la solución mediante evaporación en vacío y luego se calienta durante 1 hora a 100° en vacío. Se disuelven 10,6 g (0,033 mol) de 5-cloro-2-(N-metoxicarbonilmetil)-sulfaniltiofen-3-carboxilato de metilo en 75 cc de benceno absoluto y se adiciona a esta solución el metilato sódico antes preparado y suspendido en 33 cc de benceno absoluto y se agita durante 6 horas a 60°. Luego se vierte la mezcla sobre 150 cc de HCl 2N y 100 g de hielo y se extrae por sacudimiento con 3 x 200 cc de cloruro de metileno. Se extraen las fases orgánicas combinadas mediante sacudimiento con 3 x 100 cc de solución de acetato sódico al 10%, volviéndose a sacudir en cada caso las fases acuosas con una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Luego se extraen las fases orgánicas con 5 x 150

cc de solución de carbonato sódico al 10%, volviéndose a sa  
cudir las fases acuosas, en cada caso, con una pequeña can-  
tidad de cloruro de metileno. Se acidifican las fases acu  
sas combinadas hasta pH 1 con HCl concentrado y el produc-  
5 to que precipita se extrae con 3 x 200 cc de cloruro de ne  
tileno. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfa  
to sódico, se agita con carbón activado, se filtra, y se  
concentra por evaporación, después de lo cual cristaliza  
el producto. Se obtiene 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-  
10 -3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina con un punto  
de fusión de 178-179°.

Se disuelve 1,9 g (6,43) de 1,1-dioxido de  
6-cloro-4-hidroxi-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]1,2-tia-  
cina en 19 cc de dimetilformamida absoluta y se enfría a  
15 0°. Se adiciona luego 0,56 g (13,5 mmol) de una suspensión  
de hidruro sódico en aceite al 58%, que se ha liberado de  
aceite mediante lavado con 2x10 cc de benceno absoluto y se  
agita la mezcla a 0° durante 2 horas. Luego se adiciona  
1,0 g (7,07 mmol) de yoduro de metilo de modo que la tempe-  
20 ratura no exceda de 10°, después de lo cual se agita la mez  
cla durante 2 horas a la temperatura del ambiente. Se se-  
para el disolvente por destilación en vacío y se distribu-  
ye el residuo entre 100 cc de HCl 2 N y 200 cc de cloruro  
de metileno.

25 Se separan las fases y se extrae la fase acuosa mediante

sacudimiento con 50 cc de cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico, se agitan con carbón activado, se filtran y se concentran mediante evaporación.

5 El aceite que queda se cristaliza con metanol. El producto se separa por filtración bajo succión y se digiere con una pequeña cantidad de metanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina de punto de fusión 173-174°.

10 EJEMPLO 6

Se calienta bajo reflujo, durante 16 horas 0,4 g (1,29 mmol) de 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina con 15 0,19 g (1,94 mmol) de 2-aminotiazol en 45 cc de xileno absoluto, mientras se hace pasar una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Se enfría la mezcla reaccional hasta la temperatura del ambiente y el producto se cristaliza mediante raspado y luego se mantiene durante una noche en 20 frío. Se separan los cristales precipitados por filtración bajo succión y se recrystalizan en etanol. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno[3,2-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 136-138°C (con descomposición).

EJEMPLO 7

Se deposita en un matraz de 4 litros de volumen una mezcla de 1230 g (10,6 mol) de ácido clorosulfónico y 1000 g (8,45 mol) de cloruro de tionilo y se enfría a 5 5º por medio de un baño de hielo. Luego se adicionan, cuidadosamente, 647 g (4,23 mol) de 2,5-diclorotiofeno de modo que la temperatura de la mezcla reaccional no exceda de 7º. Se produce una vigorosa evolución de gas. Al término de la adición se agita la solución reaccional durante una hora y media más a 15º. Luego se vierte cuidadosamente sobre hielo la solución ligeramente rojiza que se obtiene. La mezcla así obtenida se agita adicionalmente durante unos pocos minutos y se desmenuzan los terrones mayores del sulfocloruro cristalino. Después de separar el hielo en exceso se filtra bajo 15 succión el precipitado, se lava con agua destilada y se seca por prensado. El sulfocloruro rojizo bruto así obtenido se recoge en 4000 cc de cloruro de metileno y se seca la solución con sulfato de magnesio anhidro. Cuando el sulfocloruro precipita en forma de un aceite después de la descomposición con 20 hielo, entonces la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno seguido del procedimiento tal como se ha descrito. Después que se ha concentrado por evaporación la fase de cloruro de metileno límpida se obtiene un aceite rojizo que se libera de disolvente residual con una bomba de chorro de agua y luego se 25 dispone en una caja de hielo (-20º). Se obtiene cloruro de ácido 2,5diclorotiofen-3-sulfónico en forma de cristales compactos,

que puede utilizarse sin ulterior purificación en la etapa siguiente. Después de recristalización en éter de petróleo el producto tiene un punto de fusión de 25-27°:

5 Se deposita en un matraz de 4 litros 3500 cc de cloroformo absoluto y en este se disuelven 533 g (2,12 mol) de cloruro de ácido 2,5-diclorotiofen-3-sulfónico. Mientras se agita se hace pasar a 20° metilamina seca hasta que la solución da reacción básica con papel indicador humedecido. Se agita la solución durante 1-1 ½ horas mas a la temperatura del ambiente, luego se extrae varias veces con HCl 0,5 N 10 en un embudo separador, se seca con sulfato sódico anhidro y por último se concentra mediante evaporación en vacío. El aceite así obtenido se somete a fuerte congelación, con lo que cristaliza. El producto así obtenido se purifica 15 mediante recristalización en 1500 cc de tetracloruro de carbono y se seca en vacío a 40°. Se obtiene metilamida de ácido 2,5-diclorotiofen-3-sulfónico con un punto de fusión de 59-61°.

Se disuelven 250 g (1,016 mol) de metilamida de ácido 2,5-diclorotiofen-3-sulfónico en 1500 cc de éter absoluto en un matraz de 4 litros, se barre el aparato con nitrógeno seco, y se instala lentamente, durante 1 hora y 20 mientras se agita, una solución de 2,54 mol de n-butil-litio en 2200 cc de éter y prosiguiendo el barrido con nitrógeno. Se calienta la solución hasta la ebullición y se deposita un precipitado blanco que gradualmente toma una coloración gris. Se hierve la solución bajo reflujo durante 25

5 horas después de terminar la adición de butil-litio y después de enfriarse a unos 25° se hace pasar en la suspensión, durante media hora, dióxido de carbono seco, mientras se prosigue la agitación. Luego se vierte la suspensión en 2000 cc de agua y se adiciona ácido clorhídrico concentrado hasta que la fase acuosa da una reacción fuertemente ácida. Se separa ahora, en un embudo separador, la fase etérea, que contiene el producto de partida y el producto final y se extrae adicionalmente la fase acuosa con éter. Las fases etéreas combinadas se extraen 3 veces, cada vez con 300 cc de solución de bicarbonato sódico al 5%. Las fases de bicarbonato sódico combinadas se acidifican con ácido clorhídrico concentrado (pH 1-2) y se extraen con 4000 cc de éter. Se seca la fase etérea con sulfato de magnesio anhidro y se concentra mediante evaporación. Luego cristaliza inmediatamente el ácido carboxílico bruto de color amarillento pálido. El producto obtenido se purifica por recristalización en ácido acético glacial.

Se obtiene ácido 5-cloro-3-metilsulfamoiiltiofen-2-carboxílico.

En un matraz de cuatro litros se depositan 1500 cc de cloroforno absoluto y, mientras se agita, se suspenden en éste 90 g (0,352 mol) de ácido 5-cloro-3-metilsulfamoiiltiofen-2-carboxílico finamente pulverizado. Luego se adicionan 85,17 g (0,41 mol) de pentacloruro de fósforo y se

calienta la solución hasta 35°. Después de unos 15 minutos se forma una solución límpida. (Deben evitarse temperaturas superiores ya que de otro modo el material de partida sufre el cierre del anillo). Después de un tiempo total de agitación de 20-30 minutos se interrumpe el calentamiento, se conecta un embudo de goteo y se instilan en la solución 250 cc de metanol absoluto. Después que se ha adicionado todo el metanol se hierve la solución bajo reflujo durante 10 minutos y luego se deja enfriar. Se extrae la fase cloroformica varias veces en un embudo separador con una pequeña cantidad de solución de bicarbonato sodico (5%), se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y luego se concentra mediante evaporación en vacío. Con la trituración del aceite obtenido cristaliza éste.

El producto bruto obtenido se purifica mediante recristalización en metanol. Se obtiene 5-cloro-3-metilsulfamoyl tienfen-2-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 103-104°.

En un filtro de succión de vidrio se lava con benceno absoluto 9,7 g (0,2224 mol) de una suspensión de hidruro sódico al 55% en aceite y se suspende en 70 cc de dimetilformamida absoluta en un matraz de 1 litro bajo atmósfera de nitrógeno. Se instilan luego, durante 1 hora, a 0° y mientras se agita, 60 g (0,2224 mol) de 5-cloro-3-metilsulfamoyltiofen-2-carboxilato de metilo en 525 cc de dime

tilformamida absoluta. Luego se agita la mezcla durante 20 minutos y a continuación se instila, durante 2 horas, a 0-5° y mientras se enfría, una solución de 44,5 g (0,2224 mol) de yodoacetato de metilo en 65 cc de dimetilformamida absoluta. Se agita ahora la solución a la temperatura del ambiente hasta que un papel indicador humedecido da una reacción neutra. Luego se separa la dimetilformamida por destilación en vacío (aproximadamente 1 mm) y se distribuye el residuo entre 400 cc de ácido clorhídrico 0,5 N y 400 cc de cloruro de metileno. Se separa la fase de cloruro de metileno en un embudo separador, se extrae la fase acuosa con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se extraen las fases orgánicas combinadas dos veces mediante sacudimiento con 150 cc de solución de bicarbonato sódico al 5%. Luego se seca la fase de cloruro de metileno con sulfato sódico anhidro y se concentra mediante evaporación en vacío. De este modo se obtiene un residuo cristalino que se purifica mediante recristalización en metanol. Se obtiene 5-cloro-3-(N-metoxicarbonil-N-metil)-sulfamiltiofen-2-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 103-104°.

Se depositan en un matraz de medio litro 170 cc de metanol absoluto y se barre el matraz con nitrógeno seco. Luego se adiciona, en porciones y mientras se agita 3,53 g de sodio (0,146 mol). Cuando el sodio se ha disuel

to por completo se enfría la mezcla hasta 30° aproximadamente y luego se adicionan, mientras se agita 50 g de 5-cloro-3-(N-metoxicarbonil-N-metil)-sulfamoiitiofen-2-carboxilato de metilo (0,146 mol). Se agita la suspensión durante 5 15 minutos a 30° y luego se calienta cuidadosamente hasta la ebullición. Se forma así una solución límpida de color naranja. Se prosigue la ebullición hasta que ha reaccionado todo el material de partida (alrededor de 25-35 minutos), según determinación de cromatografía de capa delgada. Después 10 que la solución se ha enfriado hasta unos 45°, ésta se vierte sobre 200 g de hielo/300 cc de ácido clorhídrico 2 N y precipita el producto deseado. La suspensión acuosa formada se extrae varias veces mediante sacudimiento con 2 x 400 cc de cloruro de metileno en un embudo separador. Se extraen las 15 fases combinadas de cloruro de metileno con 2 x 150 cc de solución de acetato sódico al 10% y luego se extraen mediante sacudimiento con 3 x 100 cc de solución de carbonato sódico al 10%. Se lavan las fases de carbonato sódico combinadas con una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se acidifican con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 1-2, mientras se agita vigorosamente. La fase acuosa, que contiene el producto final precipitado, se extrae con 2 x 500 cc de cloruro de metileno. Se secan las fases de cloruro de metileno combinadas con sulfato sódico y se concentran mediante 20 evaporación en vacío. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-cloro-4- 25

-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina en forma de cristales granulares amarillos que, después de digestión en una pequeña cantidad de metanol frío, filtración por succión y secado en vacío a 70°, son suficientemente puros para la reacción ulterior. Para el análisis elemental se recristaliza una pequeña cantidad en benceno y tiene un punto de fusión de 200-203° (con descomposición).

Se depositan en un matraz de 2 litros 1200 cc de xileno absoluto y se adicionan, mientras se agita, 11 g de 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina (0,0355 mol). Se adicionan 4,42 g de 2-aminopiridina (0,0469 mol) y luego se hierve la solución bajo reflujo hasta que todo el producto de partida ha reaccionado (unas 4 horas) según lo demuestra la cromatografía de capa delgada. Durante ebullición bajo reflujo se hace pasar una suave corriente de nitrógeno a través de la mezcla para separar el metanol que se forma. Después de terminar la reacción se deja enfriar la solución hasta unos 120°, se adiciona carbón activado y se hierve adicionalmente la solución durante un breve tiempo. Se llena un embudo de agua caliente con glicerol y se precalienta hasta 120° y luego se filtra a través de este embudo la solución reaccional caliente a 120°. Cuando la temperatura de la solución ha descendido a 70° se raspa la solución después de lo cual empiezan a segregarse pequeños

5 cristales de color naranja. La solución, una vez fría, se mantiene durante 12 horas en una caja de hielo (-5°) y se separa por filtración bajo succión el precipitado que se ha segregado y se lava con xileno. El producto se seca en vacío (1 mm, 120°, 2 horas). Los cristales de color naranja hasta amarillo así obtenidos son 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-c]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 225-230° (con descomposición).

10 EJEMPLO 8.

Se suspenden 268,5 g de 2,5-dibromotiofen-3-sulfonato sódico finamente pulverizado (0,78 mol) en 400 cc de oxiclورو de fósforo, se adicionan 171 g de pentacloruro de fósforo (0,32 mol) y se calienta la solución reaccional durante 2 horas y media a 90°.

15 Luego se concentra fuertemente la solución mediante evaporación en vacío, se vierte el residuo en 600 g de hielo, se extrae el producto con 3 x 250 cc de cloroformo, y se lava la fase orgánica con 2 x 100 cc de agua, se seca, y se concentra mediante evaporación. El aceite oscuro restante, que constituye el cloruro de ácido 2,5-dibromotiofen-3-sulfónico, es suficientemente puro para la reacción ulterior.

20 Se disuelven 150 g (0,44 mol) de cloruro de ácido 2,5-dibromotiofen-3-sulfónico en 500 cc de cloroformo.

no absoluto. Se hace pasar por la solución metilamina se-  
ca a 20-25°, hasta que el papel de pH húmedo da una reac-  
ción básica con la solución. Después de agitarse durante  
una hora mas se extrae la mezcla reaccional varias veces con  
5 ácido clorhídrico 0,5 N, se lava con agua, y se seca la fa-  
se orgánica sobre sulfato sódico. Después de concentrar  
la fase orgánica mediante evaporación en vacio queda un re-  
siduo cristalino que se digiere con una pequeña cantidad  
de éter diisopropílico. Se obtiene N-metil-2,5-dibromotio-  
fen-3-sulfonamida con un punto de fusión de 100-104°.

Se instila a la temperatura del ambiente una so-  
lución de n-butyl-litio, preparada a partir de 223 cc de  
éter, 24,3 g de bromuro n-butílico y 4,4 g de litio, en una  
solución de 33,5 g de N-metil-2,5-dibromo-tiofen-3-sulfo-  
15 namida (0,1 mol) en 520 cc de éter absoluto. Se agita la  
solución durante otras 2 horas a la temperatura del ambien-  
te y luego se hace pasar dióxido de carbono seco. Se vier-  
te la mezcla reaccional sobre agua, se separa la fase eté-  
rea, se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico y  
20 se extrae el producto con éter. Después de concentrar la  
fase etérea seca por evaporación queda un producto crista-  
lino que se digiere con benceno. Se obtiene ácido 5-bromo-  
-3-N-metil-sulfanoiltiofen-2-carboxílico con un punto de  
fusión de 165-185°.

25 Se suspenden 30,0 g (0,1 mol) de ácido 5-bromo-

-3-N-metilsulfamoiltiofen-2-carboxílico en 400 cc de cloroformo absoluto y se adicionan a 5-10°, mientras se enfría, 24,2 g de pentacloruro de fósforo (0,11 mol). Tan pronto como se ha formado una solución límpida se agita ésta durante 20 minutos mas a 10° y luego se instilan 100 cc de metanol absoluto.

Se hierve la solución bajo reflujo durante 10 minutos y luego se extrae con solución de bicarbonato sódico, se seca y se concentra mediante evaporación. Se tritura el aceite restante con metanol. Se obtiene 5-bromo-3-N-metilsulfamoil-tiofen-2-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 114-117°.

Se instila a 0° una solución de 31,4 g (0,1 mol) de 5-bromo-3-N-metilsulfamoil-tiofen-2-carboxilato de metilo en 160 cc de dimetilformamida absoluta en una suspensión de 2,52 g de hidruro sódico (0,105 mol) en 12 cc de dimetilformamida absoluta. Se agita la solución reaccional durante una hora mas a 0-2°, luego se instila a 0-5° una solución de 16,1 g (0,105 mol) de bromoacetato de metilo en 20 cc de dimetilformamida absoluta y se agita la solución reaccional durante 3 horas mas a la temperatura del ambiente. Se concentra la solución reaccional por evaporación en vacío, se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y ácido clorhídrico 2N y se separa la fase orgánica, se lava con solución de bicarbonato y agua, se se-

ca y se concentra mediante evaporación. Se digiere el residuo cristalino con una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono. Se obtiene 5-bromo-3-(N-metoxicarbonilmetil-N-metil)-sulfamoiltiofen-2-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 98-101°.

5

Se adiciona en porciones 3,86 g (0,01 mol) de 5-bromo-3-(N-metoxicarbonil-metil-N-metil)-sulfamoiltiofen-2-carboxilato de metilo a 15 cc de una solución metanólica de 0,01 mol de metilato sódico mientras se agita y la solución resultante se agita durante 15 minutos a la temperatura del ambiente y luego se calienta bajo reflujo durante 20 minutos. Se vierte la solución sobre hielo y ácido clorhídrico 2 N y se extrae el producto con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con solución de acetato sódico al 10% y luego se extrae con solución de carbonato sódico al 10%. Se acidifica la solución de carbonato sódico con ácido clorhídrico y se extrae el producto precipitado mediante sacudimiento con cloruro de metileno. Después que la fase orgánica seca se ha concentrado por evaporación se obtiene un producto cristalino que se digiere con una pequeña cantidad de metanol. Se obtiene 1,1-dioxido de 6-bromo-4-hidroxi-2-metil-3-metoxicarbonil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 196-201°.

10

15

20

25

Se hierve bajo reflujo, durante 6 horas, 3,54 g (0,01 mol) de 1,1-dioxido de 6-bromo-4-hidroxi-2-metil-3-

-metoxicarbonil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiacina con 1,42 g  
(0,015 mol) de 2-aminopiridina en 150 cc de xileno absolu-  
to. Se deja enfriar la mezcla reaccional a la temperatu-  
ra del ambiente y el producto bruto precipitado se recris-  
5 taliza en dioxano. Se obtiene 1,1-dióxido de 6-bromo-4-  
-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-e]-  
-1,2-tiacina con un punto de fusión de 232-235°.

EJEMPLO 9.

Se disuelven 40 g (0,2 mol) de 4-acetilamino-  
10 -3-tiofen-carboxilato de metilo en 1 litro de cloroformo  
absoluto y luego se instila, en 20 minutos, una solución  
de 27 g (0,2 mol) de cloruro de sulfurilo. A continuación  
la solución reaccional se hierve bajo reflujo durante 1  
hora. Se enfría la solución obtenida de color parduzco y  
15 cuando su temperatura es de 10° se adiciona 1 litro de  
agua. Luego se lava la solución orgánica con 200 cc de  
solución de bicarbonato sódico al 5%, se seca sobre sul-  
fato sódico y se evapora hasta sequedad en vacío. Se tritu-  
ra el residuo oleoso con 100 cc de éter, después de lo  
20 cual se produce la cristalización. Se filtra por succión  
el producto y se recristaliza en acetato de etilo; se ob-  
tiene 4-acetilamino-5-cloro-3-tiofen-carboxilato de meti-  
lo con un punto de fusión de 119-121°. Se combina el fil-  
trado etérep y las aguas madres de la recristalización en  
25 acetato de etilo, se evapora hasta sequedad y el aceite que

5 queda se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice utilizando en calidad de eluente cloruro de metileno/acetato de etilo (4:1). Se obtiene una porción adicional de 4-acetilamino-5-cloro-3-tiofen-carboxilato de metilo con un punto de fusión de 119-121º.

10 Se hierve bajo reflujo, durante 30 minutos 35 g de 4-acetilamino-5-cloro-3-tiofen-carboxilato de metilo con 350 cc de una solución 5 N de ácido clorhídrico en metanol absoluto. Luego se trata la solución de color oscuro en la forma usual con carbón activado, se filtra y se evapora hasta sequedad en vacío. Ahora se disuelve el residuo cristalino en 180 cc de metanol absoluto a la temperatura del ambiente y se adiciona, en porciones, 1400 cc de éter absoluto, mientras se agita constantemente, a la solución obtenida.

15 Después de enfriarse durante 30 minutos en un baño de hielo se filtra por succión el producto casi incoloro que ha cristalizado, se lava con éter, y se seca en el aire durante 1 hora. Se obtiene clorhidrato de 4-amino-5-cloro-3-tiofen-carboxilato de metilo, que se descompone entre 120º y 140º. Este clorhidrato puede utilizarse sin ulterior purificación para la etapa siguiente. Se suspenden 22,8 g (0,1 mol) de clorhidrato de 4-amino-5-cloro-3-tiofen-carboxilato de metilo en 100 cc de ácido clorhídrico al 36%. Luego se instila, bajo la superficie de la mezcla reaccional, durante

20

25 10 minutos y a -10º, una solución de 7,25 g (0,105 mol) de

- nitrito sódico en 20 cc de agua. Se deja reaccionar la mezcla reaccional durante 30 minutos mas a  $-10^{\circ}$ , y se adiciona una mezcla preparada inmediatamente de antemano a partir de
- 5 do acético glacial y una solución de 7,5 g de cloruro cúprico en 10 cc de agua. Se agita la mezcla adicionalmente durante 1 hora a  $0,5^{\circ}$  y durante 3 horas a la temperatura del ambiente y luego se vierte en 2 litros de agua de hielo. El producto que cristaliza se filtra por succión y se
- 10 disuelve en 800 cc de tolueno. Se lava la solución toluénica con agua, con una solución de bicarbonato sódico y por último se lava de nuevo con agua. Después de secado sobre sulfato sódico y de concentración mediante evaporación bajo presión reducida se tritura el aceite que queda con una
- 15 pequeña cantidad de hexano y se deja reposar durante una noche en una caja de hielo. Se obtiene cloruro 3-carbometoxi-5-cloro-tiofen-4-sulfónico en forma de cristales casi incoloros, de punto de fusión  $65-67^{\circ}$ . La recrystalización en hexano eleva el punto de fusión hasta  $67-68^{\circ}$ .
- 20 Se adiciona en porciones, a  $10-15^{\circ}$  y durante 5 minutos, 7,5 g (0,06 mol) de clorhidrato de éster metílico de glicina a una solución de 16,5 g (0,06 mol) de cloruro 3-carbometoxi-5-clorotiofen-4-sulfónico en 300 cc de piridina absoluta. Luego se agita la mezcla reaccional
- 25 durante 4 horas a  $25^{\circ}$  y se evapora hasta sequedad en vacío.

Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se extrae la solución mediante sacudimiento con ácido clorhídrico 2 N enfriado con hielo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se concentra y se evapora en vacío, y el aceite restante se cromatografía en 350 g de gel de sílice utilizando cloruro de metileno/acetato de etilo (4:1) en calidad de eluente. Se combinan las fracciones homogéneas, se concentran mediante evaporación y se recristaliza el residuo en cloruro de metileno/hexano.

5

10

Se obtiene éster N-(3-carbometoxi-5-cloro-tiofen-4-sulfonyl)-glicinmetílico con un punto de fusión de 68-70°C.

15

Se evapora hasta sequedad en vacío una solución de 1,15 g (0,05 mol) de sodio en 24 cc de metanol y luego en un alto vacío y se vierten sobre el residuo 240 cc de tolueno absoluto. Se adiciona luego 8,2 g (0,025 mol) de éster metílico de N-(3-carbometoxi-5-clorotiofen-4-sulfonyl)-glicina y se agita la mezcla reaccional durante 4 horas a 60°C. Luego se enfría la mezcla reaccional hasta 0°C y se vierte sobre 240 cc de ácido clorhídrico 2 N enfriado por hielo, mientras se agita. El precipitado así formado se filtra por succión, se lava con agua hasta neutralidad, y se seca en vacío a 60°C. El producto obtenido se digiere con 30 cc de metanol, se vuelve a filtrar bajo succión y se seca. Se obtiene 1,1-dióxido de 3-carbometoxi-7-cloro-4-hidroxi-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiacina, que funde entre

20

25

230° y 235° con descomposición.

5 Se mezcla bajo argón a 10° una solución de 2,93 g (0,01 mol) de 1,1-dióxido de 3-carbometoxi-7-cloro-4-hidroxi-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiacina en 75 cc de dimetilformamida con 0,022 mol de hidruro sódico (1,0 g de una dispersión al 55% de aceite mineral), y la solución resultante se agita luego durante 4 horas más a 25°. Luego se instilan a 10-15° 2,5 cc (0,04 mol) de yoduro de metilo. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 16 horas a la temperatura del ambiente se vierte sobre 750 cc de agua de hielo, y la mezcla resultante se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra por succión el precipitado que sedimenta, se disuelve en cloroformo y se seca la solución sobre sulfato sódico. Después que el residuo se ha concentrado mediante evaporación en vacío, este se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice utilizando cloroformo en calidad de eluyente. Después de cristalización en acetonitrilo se obtiene 1,1-dióxido de 3-carbometoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 188-191°.

10

15

20

25 Se hierve bajo reflujo, durante 7 horas y mientras se agita, una mezcla de 2,2 g (0,07 mol) de 1,1-dióxido de 3-carbometoxi-7-cloro-4-hidroxi-2-metil-2H-tieno[3,4-e]-1,2-tiacina, 0,9 g (0,09 mol) de 2-aminopiridina y 240 cc de o-xileno absoluto, separándose por destilación

5 lentamente, durante las primeras 2 horas, aproximadamente 80  
cc del o-xileno. Después que la mezcla reaccional se ha  
enfriado hasta la temperatura del ambiente se concentra  
hasta aproximadamente 60 cc mediante evaporación en vacío  
y se enfría en un baño de hielo. El producto que cristali  
za se filtra por succión, se lava con éter, se seca, y se  
recristaliza en acetonitrilo. Se obtiene 1,1-dióxido de  
7-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno-  
-[3,4-e]-1,2-tiacina con un punto de fusión de 218-220<sup>o</sup>  
10 (con descomposición).

EJEMPLO A

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

15 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil  
-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno-[2,3-  
-e]-1,2-tiacina 0,005 g  
Aceite de coco hidrogenado 1,250 g  
Cera de carnauba 0,045 g

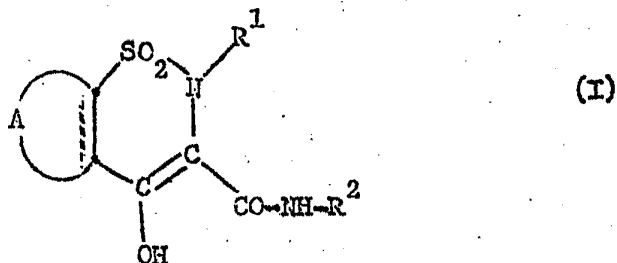
EJEMPLO B

20 En la forma usual se preparan pastillas de la com  
posición siguiente:

Por pastilla

25 1,1-dióxido de 6-cloro-4-hidroxi-  
-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-  
-2H-tieno-[2,3-e]-1,2-tiacina 5,00 mg



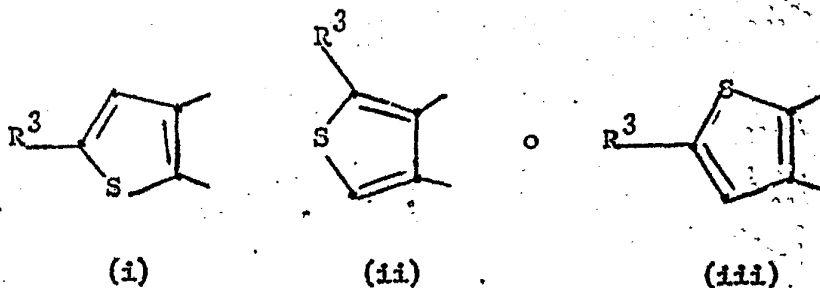


en donde



representa el grupo

10



15

R<sup>1</sup> denota alquilo inferior,

R<sup>2</sup> denota el radical de un heterociclo aromático con 1 a 4 heteroátomos opcionalmente substituido por uno o dos grupos de alquilo inferior, o un radical fenilico opcionalmente substituido por halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, trifluorometilo o alcoxilo inferior,

20

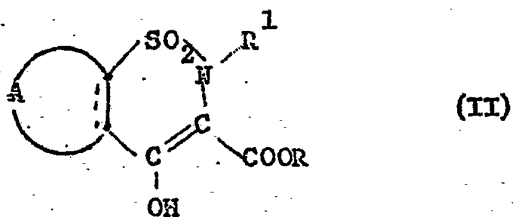
R<sup>3</sup> denota halógeno y

R<sup>3'</sup> denota hidrógeno o halógeno, y sus sales,

25

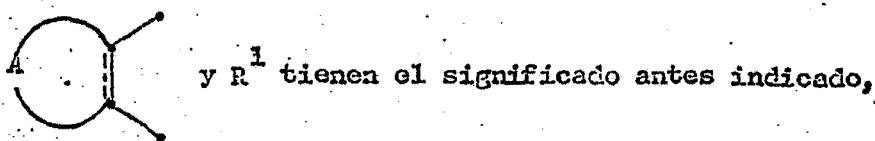
caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compues

to de la fórmula general



en donde

R denota alquilo inferior y



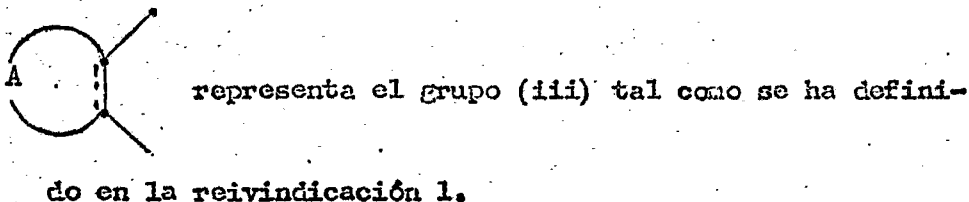
con una amina de la fórmula general



en donde

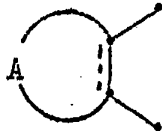
R² tienen el significado antes indicado,  
y si se desea, convertir un compuesto resultante de la  
fórmula I en una sal.

20 2.- Un procedimiento, de conformidad con la  
reivindicación 1, caracterizado porque en una forma prefe-  
rente de realización se obtienen compuestos de la fórmula  
general (I) en que



3.- Un procedimiento, de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque también preferentemente se obtienen compuestos de la fórmula general (I) en que



representa el grupo (i) tal como se

ha definido en la reivindicación 1.

4.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque del mismo modo se obtienen preferentemente compuestos de la fórmula general (I) en que  $R^2$  denota 2-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 4,5dimetil-2-tiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 2-pirazinilo, 2-piridinilo, 1,2,4-triacin-3-ilo, 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.

5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en especial  $R^2$  denota 2-piridilo.

6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque así mismo preferentemente se obtienen compuestos de la fórmula general (I) en que  $R^3$  y  $R^{3'}$  denota bromo.

7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquier de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque mas especialmente  $R^3$  y  $R^{3'}$  denotan cloro.

5 8.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en una realización particular del mismo  $R^1$  denota metilo.

10 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridilcarbanoil)-2H-tieno-[3,2-e]1,2-tiacina.

15 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1 dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-(2-tiazolilcarbanoil)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina.

11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1 dióxido de 4-hidroxi-2-metil-3-piracililcarbanoil-2H-tieno-[3,2-e]1,2-tiacina.

20 12.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dioxido de 4-hidroxi-2-metil-3-[3-(5-metilisoxazolil)-carbanoil]-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina.

25 13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se

prepara 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-4-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina.

14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-tiazolilcarbamoil)-2H-tieno[3,2-e]1,2-tiacina.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dioxido de 6-cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridilcarbamoil)-2H-tieno[2,3-c]1,2-tiacina.

16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dioxido de 6-bromo-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[2,3-c]1,2-tiacina.

17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque particularmente se prepara 1,1-dioxido de 7 cloro-4-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-carbamoil)-2H-tieno[3,4-e]1,2-tiacina.

18.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienotiacina.

según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 47 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 Septiembre 1.978

P.a.

JAI ME ISE RN  
Firmado: JESUS PICAZO  
JAI ME ISE RN

EC.