

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147827 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2669/78

(51) Int.Cl.³: C 07 D 495/04

(22) Indleveringsdag: 14 jun 1978

(41) Alm. tilgængelig: 22 dec 1978

(44) Fremlagt: 17 dec 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 jun 1977 FR 7718991

(71) Ansøger: *PARCOR; F-75008 Paris, FR.

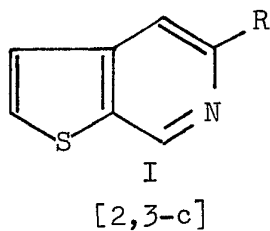
(72) Opfinder: Jean-Pierre *Maffrand; FR.

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

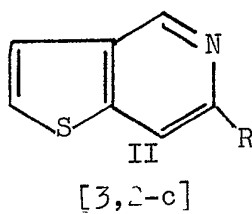
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af thieno (2,3-c)-
eller thieno (3,2-c) pyridinderivater

LN 147827 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af de kendte thieno [2,3-c]- eller thieno [3,2-c] pyridin-derivater med en af formlerne:

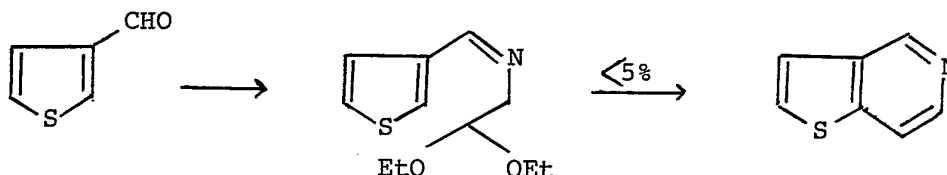


eller

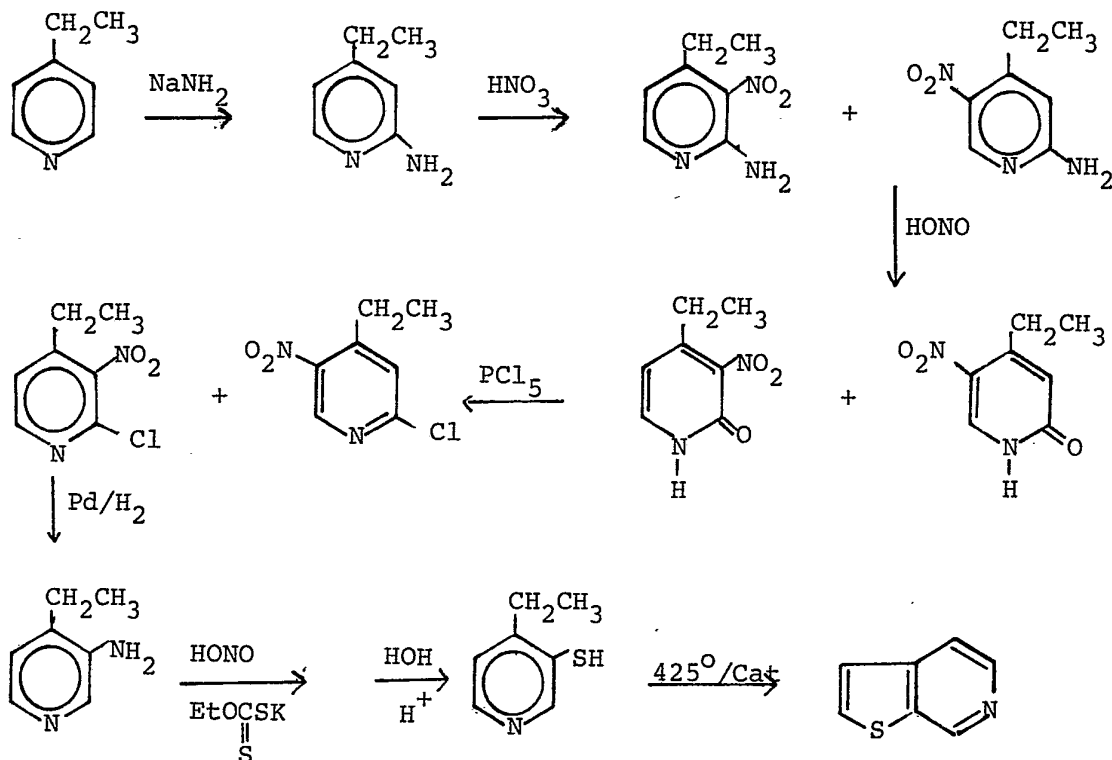


hvori R betegner en hydrogen eller en carboxygruppe. Et antal fremgangsmåder, der fører til derivaterne med formlerne (I) og (II) ($R = H$) har været beskrevet i litteraturen, men de er vanskelige at udføre industrielt og/eller er for kostbare. De af W. Hertz og L. Tsai (J. Amer. Chem. Soc., 1963, 75, 5122), eller af C. Hansch, W. Carpenter og J. Todd (J. Org. Chem., 1958, 23, 1924), eller af L.H. Klemm, J. Shatby, D.R. McCoy og W.K. Kriang (J. Het. Chem., 1968, 5883 og ibid 1969, 6813), eller af S. Gronowitz og E. Sandberg (Ark. Kemi., 1970, 32, 217) nævnte fremgangsmåder er således behæftet med de to ovennævnte ulemper.

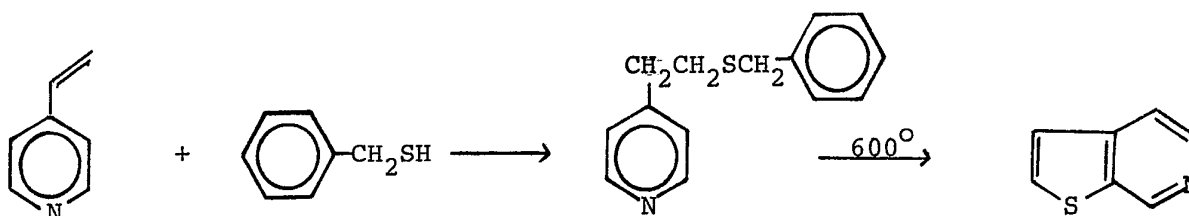
W. Hertz og L. Tsai:



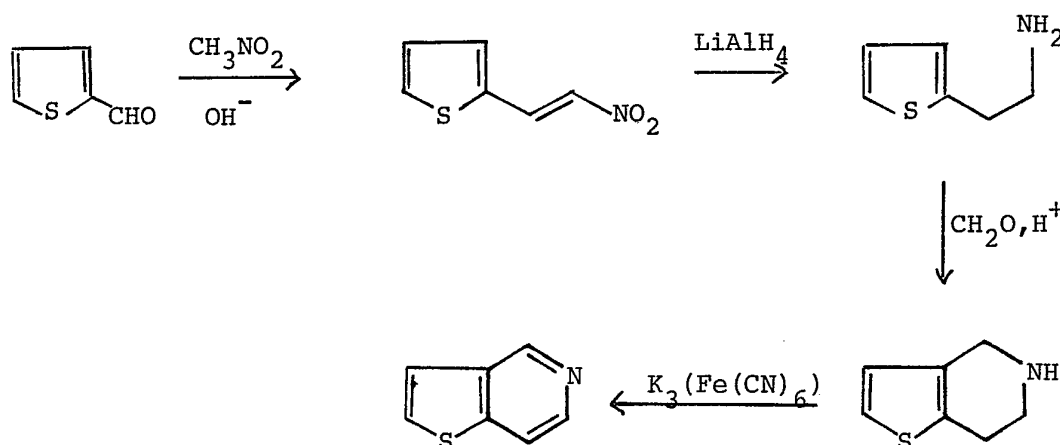
C. Hansch, W. Carpenter og J. Todd:



L.H. Klemm og J. Shatby:

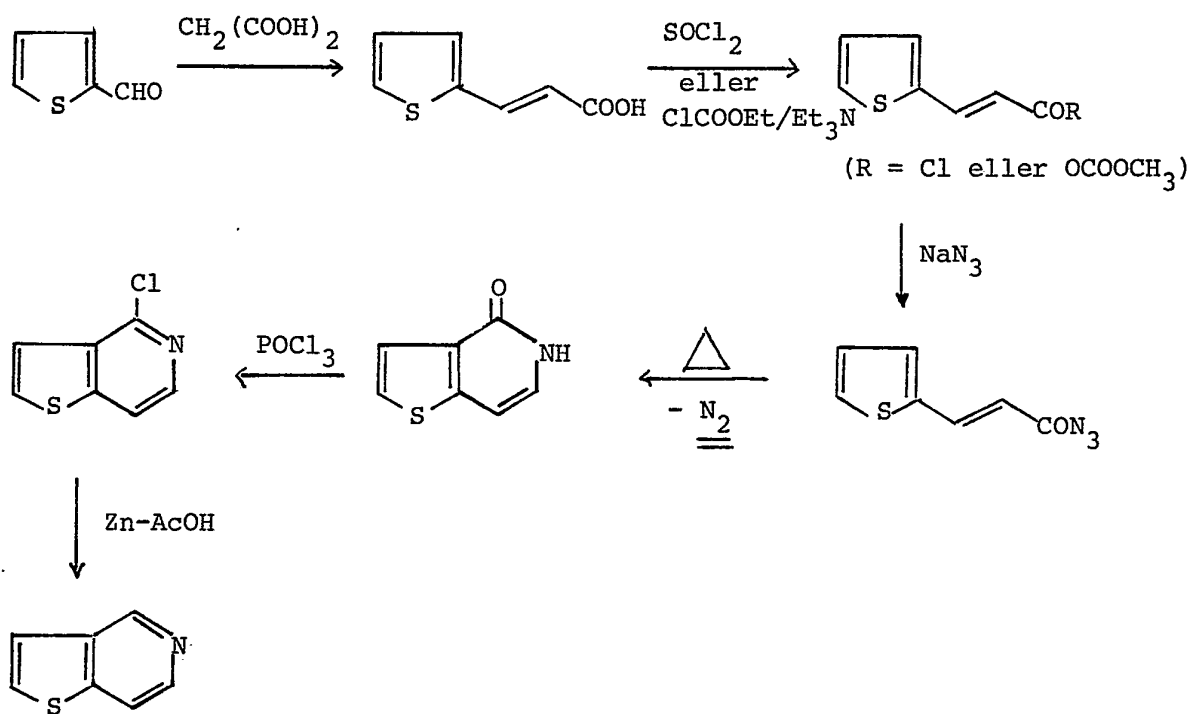


S. Gronowitz og E. Sandberg:

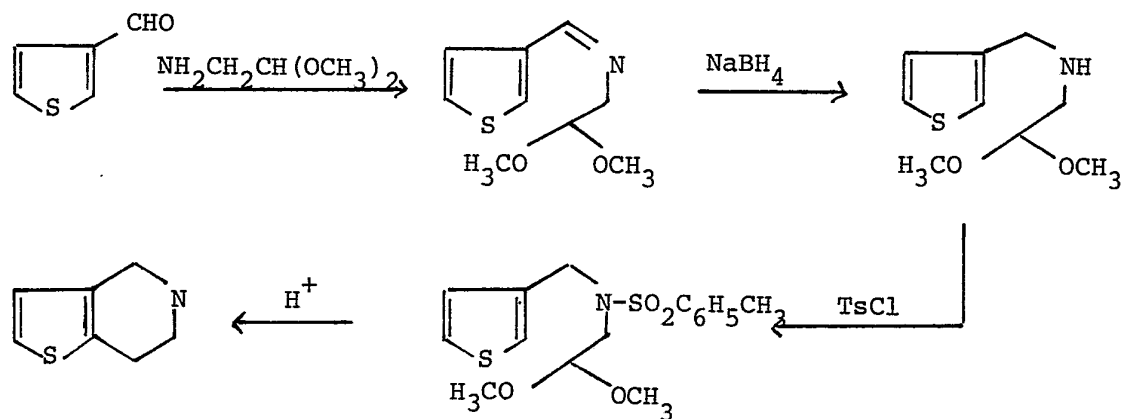


Endvidere gør fremgangsmåden beskrevet af F. Eloy og A. Deryckere (Bull. Soc. Chim. Belges, 1970, 79, 301) brug af et azid, hvilket indebærer en potentiel eksplosionsfare. Endelig er fremgangsmåderne beskrevet af J.P. Maffrand og F. Eloy (J. Het. Chem., 1976, 13, 1347) og af A. Heymes & J.P. Maffrand (offentliggjort fransk patentansøgning nr. 2.312.498) kostbarere end fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

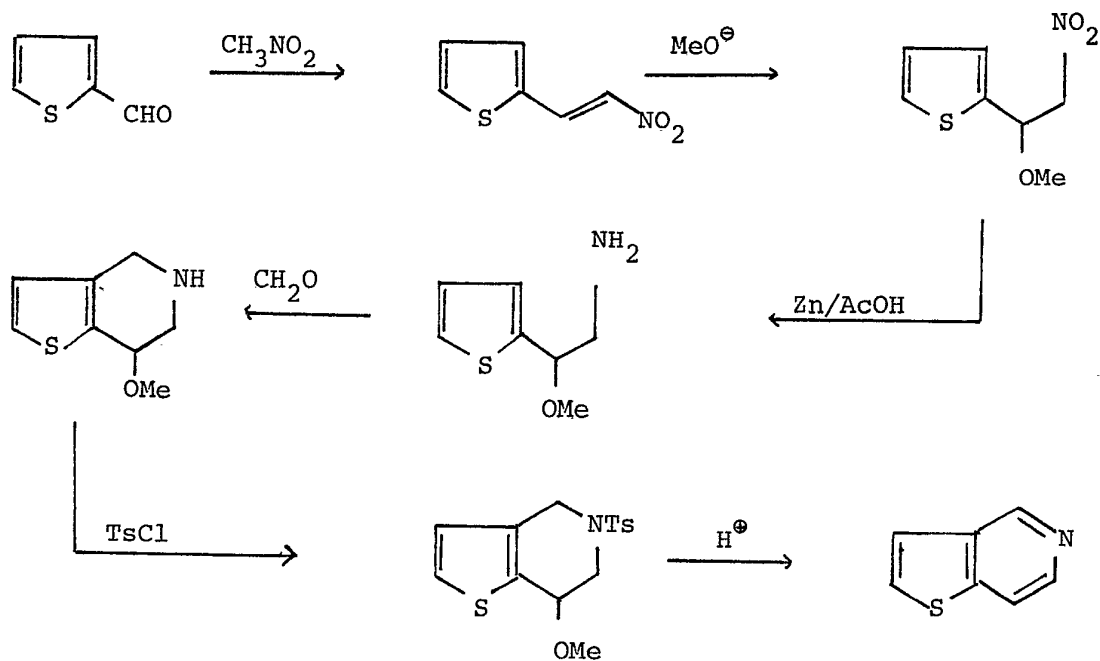
F. Eloy og A. Deryckere:



J.P. Maffrand og F. Eloy:

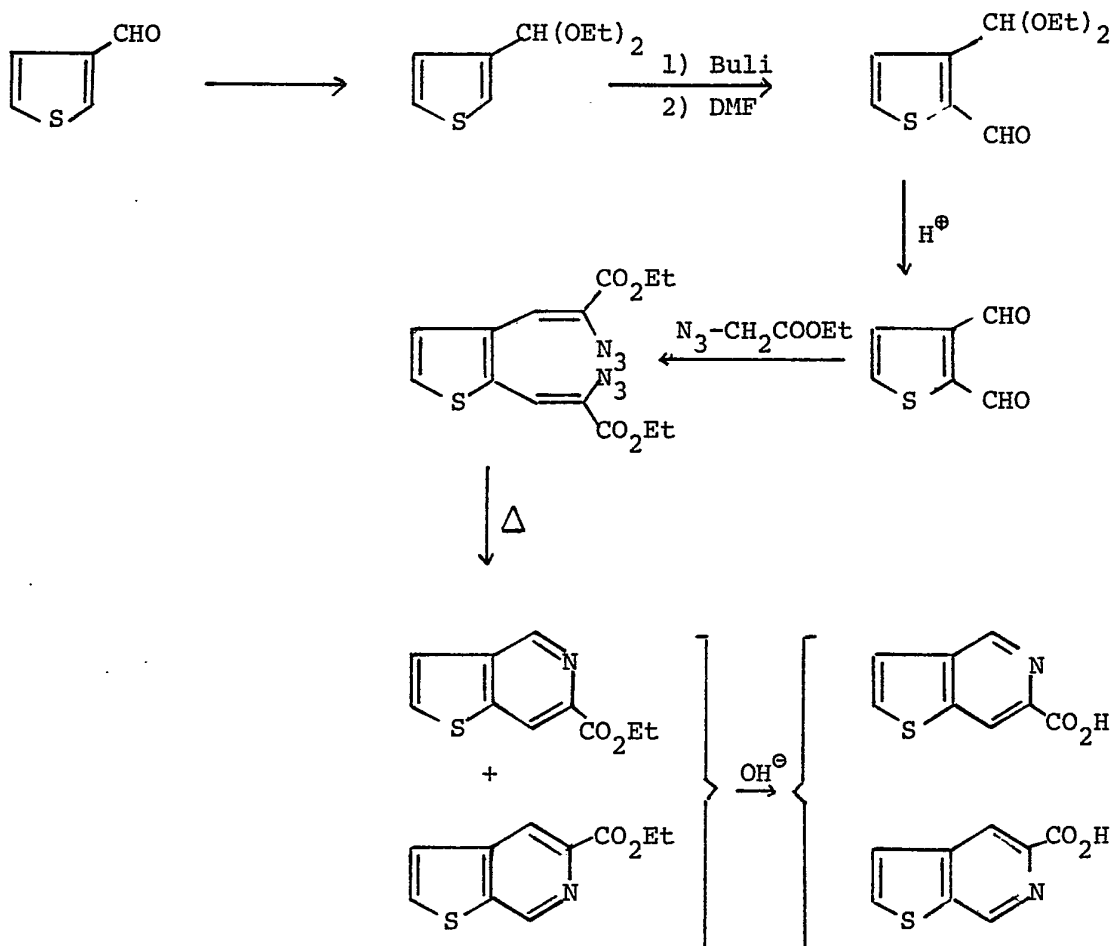


A. Heymes og J.P. Maffrand:



Derivaterne med formlerne (I) og (II), hvori $\text{R} = \text{COOH}$, er kun én gang blevet beskrevet i litteraturen, nemlig af M. Farnier, S. Soth og P. Fournari (Can. J. Chem., 1976, 54, 1067), men den til deres fremstilling benyttede fremgangsmåde muliggør ikke fremstilling af store mængder af nævnte forbindelser.

M. Farnier, S. Soth og P. Fournari:



Ved fremgangsmåden ifølge W. Hertz og L. Tsai (J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 5122) er udbyttet ved udførelsen af det sidste trin mindre end 5%. Fremgangsmåden beskrevet af C. Hansch, W. Carpenter og J. Todd (J. Org. Chem., 1958, 23, 1924) fører kun til thieno(2,3-c)-pyridin, hvilket sker via 8 trin ved at gå ud fra dyrt 4-ethylpyridin. Det totale udbytte er mindre end 3%. Den af H. Klemm, J. Shatby, D.R. McCoy og W.K. Kriang (J. Het. Chem., 1968, 5883 og ibid. 1969, 6813) fører kun til thieno(2,3-c)pyridin, og det sidste trin nødvendiggør en til den påkrævede temperatur på $600^{\circ}C$ specielt tilpasset fremgangsmådeteknik. Fremgangsmåden ifølge S. Gronowitz og E. Sandberg (Ark. Kem., 1970, 32, 217) gennemføres i 5 trin, hvoraf ét nødvendiggør anvendelsen af lithiumaluminiumhydrid og et andet nødvendiggør anvendelsen af kaliumferricyanid. Det samlede udbyt-

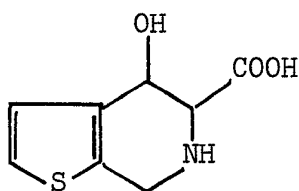
te er mindre end 20%.

Fremgangsmåden ifølge S. Eloy og A. Deryckere (Bull. Soc. Chim. Belges, 1970, 79, 301) nødvendiggør 6 trin og benytter et acid, der repræsenterer en eksplosionsrisiko. De af J.P. Maffrand og F. Eloy (J. Het. Chem., 1976, 13, 1347) beskrevne fremgangsmåder er dyrere at udføre end fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, eftersom de kræver anvendelse af vandfri opløsningsmidler og benytter aminoacetaldehyddimethylacetal, der er specielt dyrt. Det samme gælder fremgangsmåden ifølge A. Heymes og J.P. Maffrand, der er beskrevet i beskrivelsen til fransk patentansøgning nr. 2.312.498, hvilken fremgangsmåde omfatter 5 trin og fører til et udbytte på mindre end 20%.

Fremgangsmåden til fremstilling af derivaterne ved formlerne (I) og (II), som er beskrevet af M. Farnier, S. Soth og P. Fournari (Can. J. Chem., 54, 1067, 1976) nødvendiggør separation af de isomere ved hjælp af søjlekromatografi og muliggør ikke opnåelse af disse forbindelser i store mængder.

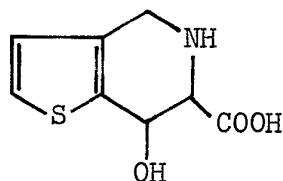
Den foreliggende opfindelse tager sigte på at angive en ikke-kostbar fremgangsmåde til med udbytter af den i de efterfølgende eksempler angivne størrelsesorden at fremstille forbindelserne (I) eller (II), som er vigtige mellemprodukter indenfor den kemiske og farmaceutiske industri, især til fremstilling af thienopyridinderivater med forskellige terapeutiske virkninger, såsom antiinflammatorisk virkning, se f.eks. franske patenter og franske offentliggjorte patentansøgninger nr. 2.215.948, nr. 2.257.271, nr. 2.315.274 og nr. 2.345.150.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med en af formlerne:



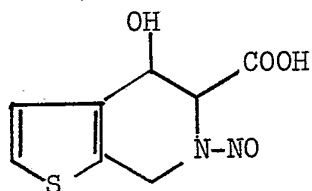
(III)

eller



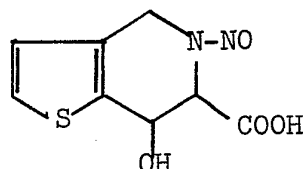
(IV)

med salpetersyrling til opnåelse af en forbindelse med en af formlerne:



(V)

eller



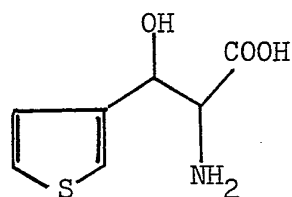
(VI)

og derpå omsætter forbindelsen med en af formlerne (V) eller (VI) med et alkalimetaldhydroxid med efterfølgende neutralisation til opnåelse af en forbindelse med en af formlerne (I) eller (II), hvori R er carboxy, hvilken forbindelse om ønsket decarboxyleres til opnåelse af den tilsvarende forbindelse med en af formlerne (I) eller (II), hvori R er hydrogen.

Salpetersyrling dannes fortrinsvis in situ ved omsætning af et alkalimetaldnitrit (i vandig opløsning) med en syre.

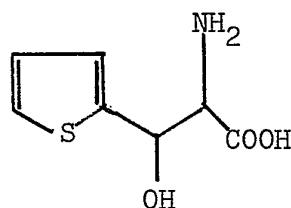
Reaktionen udføres typisk ved hjælp af langsom tilsætning af en vandig opløsning af et alkalimetaldnitrit, typisk natriumnitrit, til en saltsyreopløsning af derivatet med en af formlerne (III) eller (IV), som holdes ved 0-15°C, hvorefter man lader det resulterende materiale henstå ved stuetemperatur i flere timer.

Udgangsforbindelserne med en af formlerne (III) eller (IV) kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med en af formlerne:



(VII)

eller



(VIII)

med en vandig formaldehydopløsning i nærværelse af en stærk syre.

Serinerne med en af formlerne (VII) eller (VIII) kan opnås på følgende måde:

β -(2-thienyl)serin kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge G. Weitnauer, Gazz. Chim. Ital., 1951, 81, 162, og

β -(3-thienyl)serin kan fremstilles ud fra 3-thienaldehyd i overensstemmelse med ovennævnte Weitnauer-metode. Hydrochloridet har form som hvide krystaller med smeltepunkt 241°C .

De efterfølgende eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Fremstilling af 5-carboxy-4-hydroxy-6-nitroso-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin.

Til en magnetisk omrørt suspension af 20 g (0,1 mol) 5-carboxy-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin i 200 ml 3N salt-syre, der holdes ved 10°C , sættes dråbevis en 10% vandig natrium-nitritopløsning (200 ml, 2,9 ækvivalenter), og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsmediet forbliver heterogent under hele dette trin, og nitrose dampe udvikles. Det resulterende præcipitat filtreres fra, vaskes med vand og tørres i vakuum til opnåelse af beige krystaller (smelter som pasta fra 100°C) i et udbytte på 21,3 g (93%).

Eksempel 2

Analogt med proceduren ifølge eksempel 1 fås ud fra 6-carboxy-7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridin 6-carboxy-7-hydroxy-5-nitroso-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridin. Produktet smelter som en pasta fra 60°C . Udbytte 97%.

Eksempel 3

Fremstilling af 5-carboxy-thieno[2,3-c]pyridin.

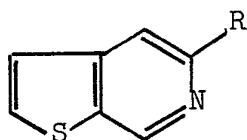
En til at begynde med homogen opløsning af 10 g (0,044 mol) af det i eksempel 1 opnåede nitrosoderivat, 20 ml ethanol og 60 ml vandig 20% natriumhydroxid opvarmes under tilbagesvaling i to timer. Efter køling og tilsætning af ethanol frafiltreres det resulterende præcipitat, vaskes med ethanol og derpå med ether, hvorefter det tørres. Det resulterende natriumsalt (smeltepunkt = 260°C, 4,7 g, 60%) behandles med 23 ml (1 ækvivalent) 1 N saltsyre. Materialet viser sig først at blive opløst og derpå at blive genudfældet. Det rekrystalliseres direkte efter tilsætning af 27 ml vand, hvorved der opnås 2,5 g (32%) lyserøde krystaller med smeltepunkt 246°C.

Eksempel 4

Ved at gå ud fra det ifølge eksempel 2 opnåede nitrosoderivat resulterer proceduren ifølge eksempel 3 i 6-carboxy-thieno[3,2-c]pyridin, som er lyserøde krystaller med smeltepunkt 212°C. Udbyttet er 84%.

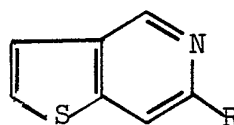
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af thieno[2,3-c]- eller thieno[3,2-c]pyridinderivater med en af formlerne:



(I)
[2,3-c]

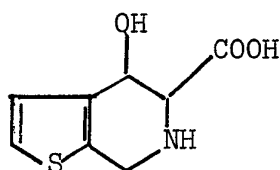
eller



(II)
[3,2-c]

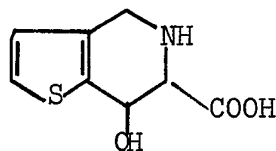
hvori R er hydrogen eller en carboxygruppe, kendetegnet ved, at man omsætter en forbindelse med en af formlerne:

11



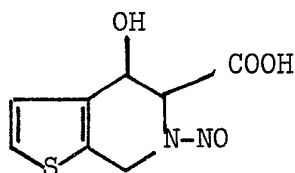
(III)

eller



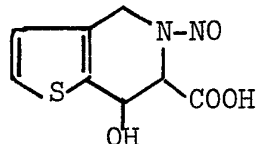
(IV)

med salpetersyrling til opnåelse af en forbindelse med en af formlerne:



(V)

eller



(VI)

og derpå omsætter forbindelsen med en af formlerne (V) eller (VI) med et alkalimetaldhydroxid med efterfølgende neutralisation til opnåelse af en forbindelse med en af formlerne (I) eller (II), hvori R er carboxy, hvilken forbindelse om ønsket decarboxyleres til opnåelse af den tilsvarende forbindelse med en af formlerne (I) eller (II), hvori R er hydrogen.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at denitroseringen med nævnte alkalimetaldhydroxid foretages i vandig opløsning ved tilbagesvalingstemperaturen.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at decarboxyleringen foretages med kobberpulver i nærværelse af quinolin.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 556/76 (patent nr. 136478)
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 47, 1297-1298 (1974).