



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

## PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 253 823 A5

4(51) C 07 D 495/04

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 291 289 1	(22)	13.06.86	(44)	03.02.88
(31)	85/15207	(32)	15.06.86	(33)	GB

(71) siehe (73)

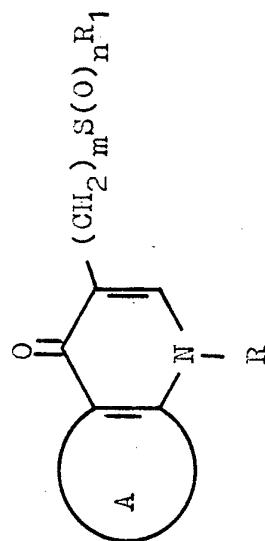
(72) Davies, Roy V.; Fraser, James, GB

(73) THE BOOTS COMPANY PLC Nottingham, GB

## (54) Verfahren zur Herstellung neuartiger Thienopyridone

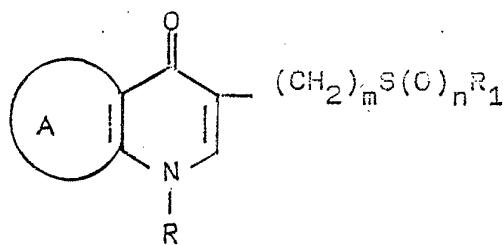
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Thiopyridone für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit blutdrucksenkender Wirkung. Erfindungsgemäß werden neuartiger Thienopyridone der Formel I hergestellt und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon. In der Formel bedeutet der Ring A einen wahlweise substituierten Thiophenring, in 0, 1 oder 2, R und R<sub>1</sub> niederes Alkyl. Formel I

I



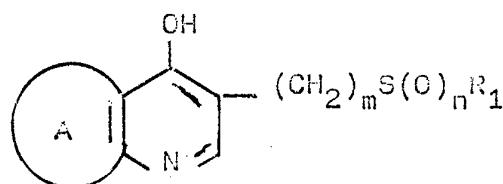
**Erfindungsanspruch:**

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,



worin der Ring A einen wahlweise substituierten Thiophenring darstellt; m gleich 0 oder 1 ist; n gleich 0, 1 oder 2 ist; R niederes Alkyl ist und R<sub>1</sub> niederes Alkyl ist, **gekennzeichnet dadurch**, daß

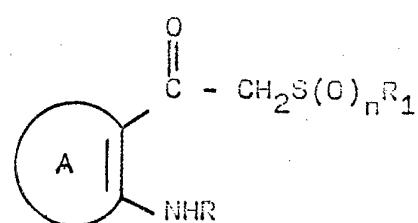
(a) eine Verbindung der Formel VI



VI

alkyliert wird, oder

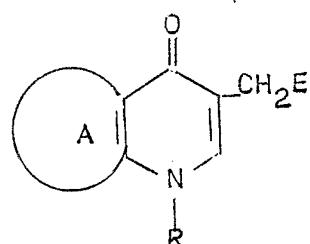
(b) eine Verbindung der Formel XIII A



XIII A

mit einem Tri(niederen alkyl)orthoformiat umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der m gleich 0 ist, oder

(c) eine Verbindung der Formel XVI

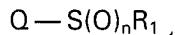


XVI

worin E eine abgehende Gruppe ist, mit einer Verbindung der Formel R<sub>1</sub>S(O)<sub>n</sub>M (XVII), worin n 0 oder 2 ist und M ein Alkalimetall ist, umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel I zu gewinnen, worin m 1 ist und n 0 oder 2 ist, oder

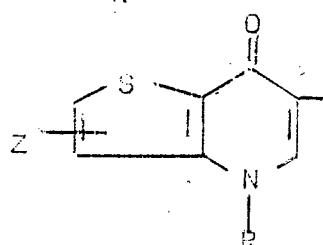
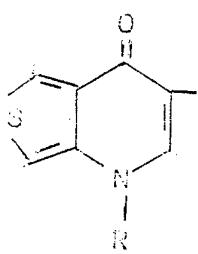
(d) eine Verbindung der Formel I, worin n gleich 0 ist, oxydiert wird, um die entsprechende Verbindung von Formel I, worin n 1 ist, oder eine Verbindung der Formel I, worin n 0 oder 1 ist, oxydiert wird, um die entsprechende Verbindung der Formel I, worin n 2 ist, zu erhalten.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die gewonnene Verbindung der Formel I die Formel V hat



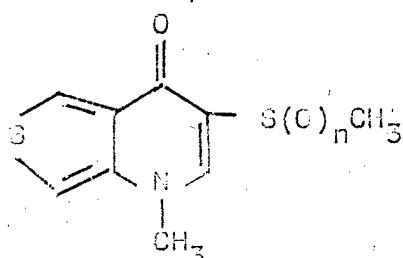
V

worin n 0 oder 1 ist, R<sub>1</sub> niederes Alkyl ist, und Q eine Gruppe der Formel VA oder VB ist

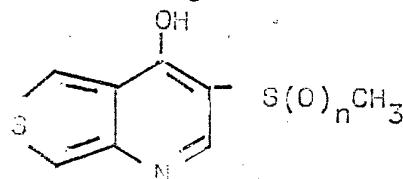


worin R niederes Alkyl ist und Z in Formel VB Wasserstoff, niederes Alkoxy, 2-(niederes Alkyl), 2-Phenyl, 2-(2-Halogenphenyl) oder 2-(3-Halogenphenyl) ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VD

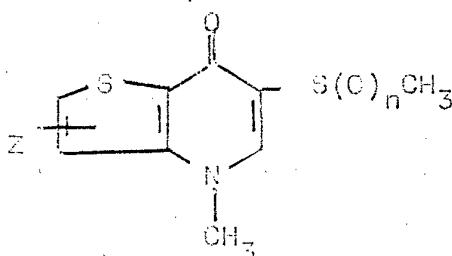


worin n 0 oder 1 ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VE

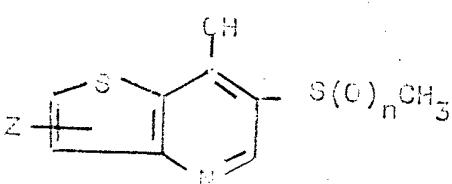


methyliert wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VF

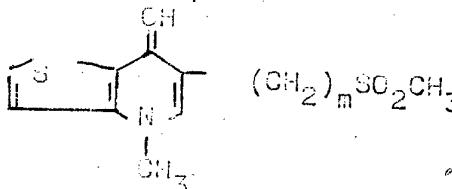


worin n 0 oder 1 ist und Z die in Anspruch 2 erläuterte Bedeutung hat, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VG

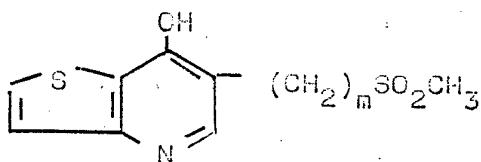


methyliert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VJ



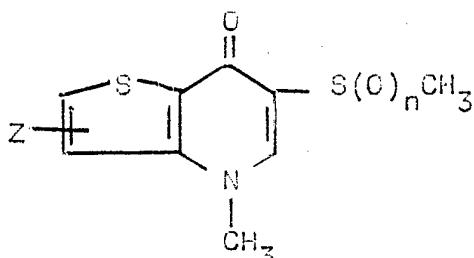
worin  $m_0$  oder  $1$  ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel  $VK$



vk

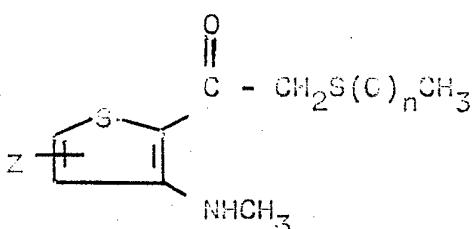
methyliert wird.

- ## 6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VF



VF

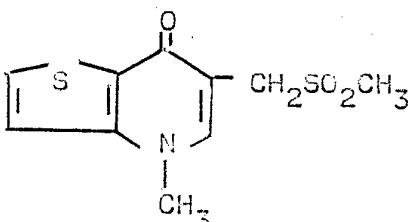
worin  $n_0$  oder 1 ist und Z die in Anspruch 2 erläuterte Bedeutung hat, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel XIIIIB



XIIIB

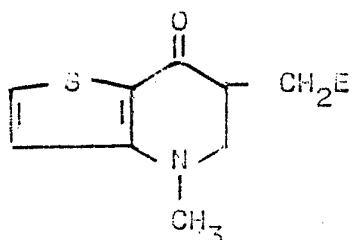
mit Tri(niederem alkyl)orthoformiat umgesetzt wird.

- #### 7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung der Verbindung der Formel VM



VM

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VN



VN

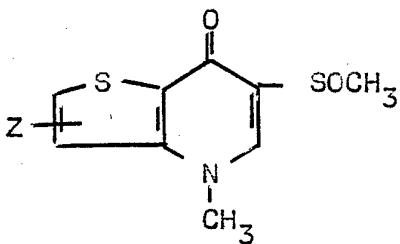
worin E eine abgehende Gruppe ist, mit einer Verbindung der Formel XVIIA

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{M}$

xviiia

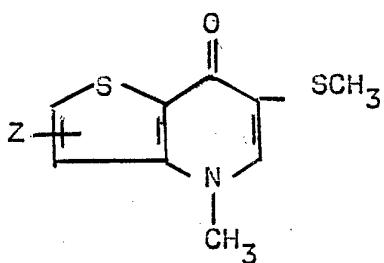
worin M ein Alkalimetall ist, umgesetzt wird.

- #### 8. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VP.



VP

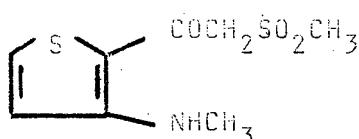
worin Z die in Anspruch 2 erläuterte Bedeutung hat, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VQ



VQ

oxydiert wird.

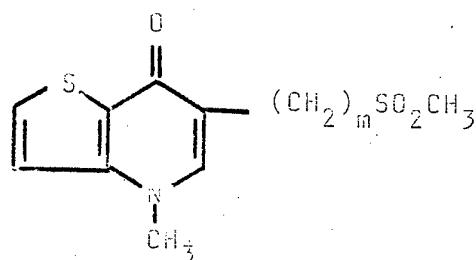
9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Methyl-6-methylsulfonylthieno [-3,2-b] pyrid-7(4H)-on, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung der Formel XIIIc



XIIIc

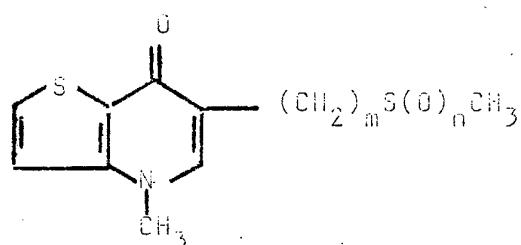
mit einem Tri(niederen alkyl)orthoformiat umgesetzt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VT,



VT

worin m 0 oder 1 ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel VU,



VU

worin m 0 oder 1 ist und n 0 oder 1 ist; oxydiert wird.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuartiger Thienopyridone mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antihypertonischer Wirkung.  
Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere zur Senkung des Blutdrucks bei hypertonischen Säugern.

## Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher zur Senkung des Blutdruckes angewandt wurden. Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von Thienopyridonen.

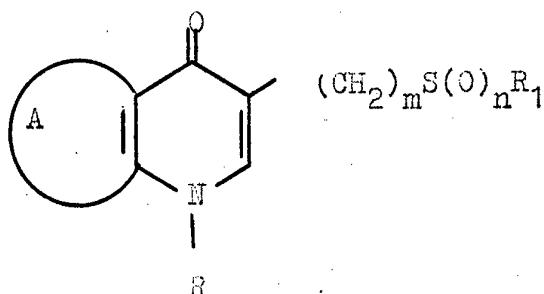
### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antihypertonischer Wirkung.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

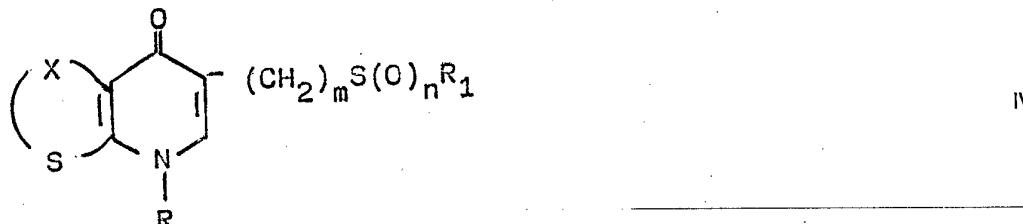
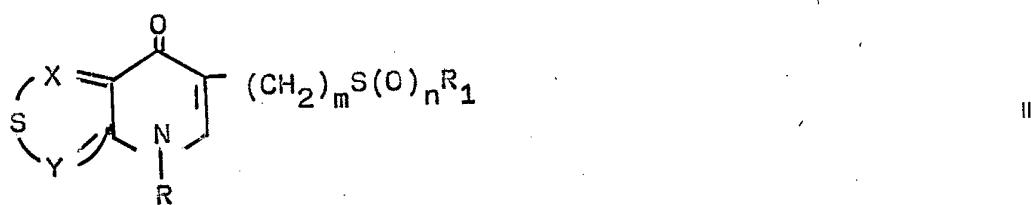
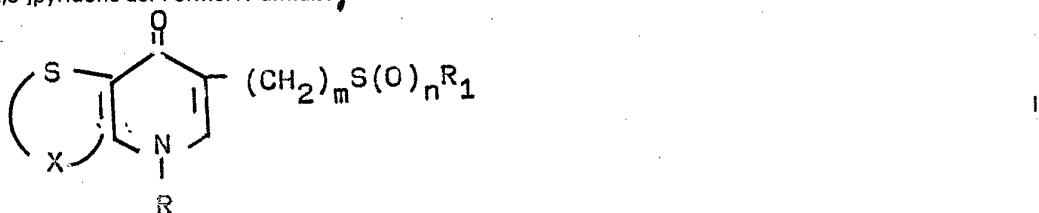
Erfindungsgemäß werden neuartige Thienopyridone der Formel I



hergestellt und pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze davon, worin der Ring A einen wahlweise substituierten Thiophenring darstellt; m 0 oder 1 ist; 1 oder 2 ist; R niederes Alkyl ist und  $\text{R}_1$  niederes Alkyl ist.

Der kondensierte Thieno-Ring kann einen oder zwei Substituenten tragen.

Fachleute werden erkennen, daß Formel I Thieno[3,2-b]pyridone der Formel II, Thieno[3,4-b]pyridone der Formel III und Thieno[2,3-b]pyridone der Formel IV umfaßt,



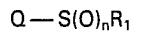
worin X oder X und Y zusammen den Rest eines wahlweise substituierten Thiophenringes darstellen, und m, n, R und R<sub>1</sub> die oben erläuterte Bedeutung haben. Im allgemeinen stellen die Verbindungen der Formel II die bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen dar. Von den übrigen Verbindungen werden die Verbindungen der Formel III gegenüber denen der Formel IV bevorzugt. Genauer gesagt handelt es sich bei den Verbindungen der Formeln I bis IV um solche, in denen der Thiophenring wahlweise einen oder zwei Substituenten enthält, ausgewählt unter niederm Alkyl; niederm Alkoxy; niederm Alkylothio; niederm Alkylsulfinyl; niederm Alkylsulfonyl; Halogen; Cyano; fluoriertem niederm Alkyl; fluoriertem niederm Alkoxy; der Gruppe Ar, ArO, ArS, ArSO oder ArSO<sub>2</sub>, worin Ar Phenyl ist, wahlweise durch 1 bis 4, vor allem 1 oder 2, Gruppen, ausgewählt unter niederm Alkyl, niederm Alkoxy, niederm Alkylothio, Halogen und Trifluormethyl, substituiert. Vorzugsweise ist der Thiophenring unsubstituiert, oder er enthält einen Substituenten.

Der Begriff „niedere“ bezeichnet eine Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Jede Alkylkette in den oben genannten Gruppen kann gerade oder verzweigt sein und kann zum Beispiel Methyl, Ethyl, n- oder iso-Propyl, n-, sec-, iso- oder tert-Butyl sein. Der Begriff „Halogen“ bezeichnet vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom. Eine bevorzugte fluorierte niedere Alkylgruppe ist Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte niedere Alkoxygruppen sind Difluormethoxy und 2,2,2-Trifluormethoxy.

Stärker bevorzugte Substituenten in dem Thiophenring der Formeln I bis IV sind niederes Alkyl; niederes Alkoxy; Halogen; und Phenyl; Phenyl substituiert durch 1 bis 3, speziell 1 oder 2, Gruppen, ausgewählt unter niederm Alkyl, niederm Alkoxy und Halogen. Der Thiophenring ist vorzugsweise unsubstituiert oder er enthält einen derartigen Substituenten.

Bestimmte Gruppen für diese stärker bevorzugten Substituenten sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Phenyl, 2-Chlorphenyl und 3-Chlorphenyl.

Eine speziell bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der Formel V



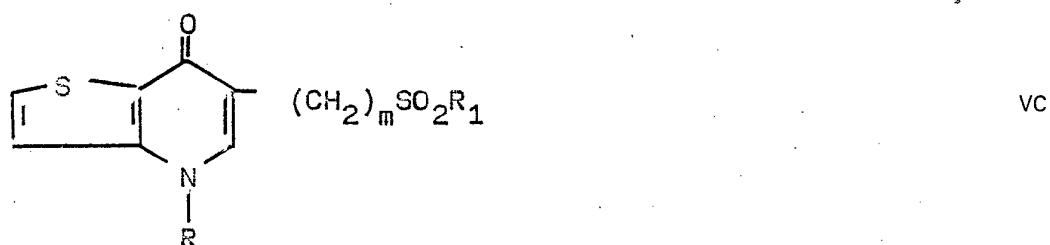
worin n 0 oder 1 ist, R<sub>1</sub> niederes Alkyl ist und Q eine Gruppe der Formel VA oder VB ist,



worin R niederes Alkyl ist und Z in Formel VB Wasserstoff, niederes Alkoxy, 2-(niederes Alkyl), 2-Phenyl, 2-(2-Halogenphenyl) oder 2-(3-Halogenphenyl) ist, R und R<sub>1</sub> sind vorzugsweise Methyl. Vorzugsweise ist Q die Gruppe der Formel VB.

Bestimmte Gruppen von Z sind beispielsweise Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, 2-Methyl, 2-Phenyl, 2-(2-Chlorphenyl) und 2-(3-Chlorphenyl).

Eine andere speziell bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen sind solche der Formel VC



worin m 0 oder 1 ist, R niederes Alkyl ist und R<sub>1</sub> niederes Alkyl ist. Vorzugsweise sind R und R<sub>1</sub> Methyl.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen umfassen die folgenden:

- A 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on;
- B 4-Methyl-6-methylsulfonylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on;
- C 4-Methyl-6-methylsulfonylmethylthieno[3,2-b]-pyrid-7(4H)-on;

- D 4-Methyl-6-methylsulfinyl-2-phenylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on;  
 E 3-Ethoxy-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on;  
 F 2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on;  
 G 2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on.

Bei Verbindung A handelt es sich um eine besonders bevorzugte Verbindung.

Fachleuten wird klar sein, daß die Gruppe R<sub>1</sub>SO in den Verbindungen der oben erläuterten Formel I, worin n gleich 1 ist, ein chirales Zentrum am Schwefelatom enthält. Daher bestehen derartige Verbindungen in zwei enantiomeren Formen. Die Erfindung umfaßt beide Enantiomere und Gemische davon.

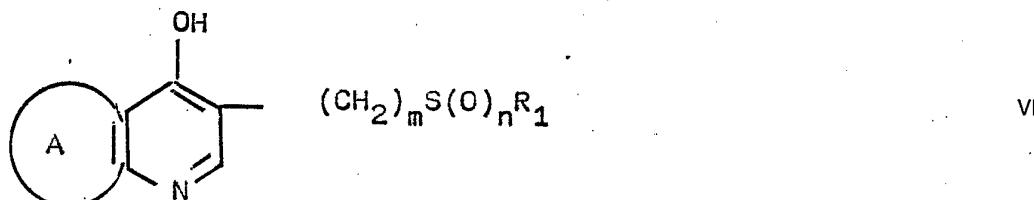
Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I antihypertonische Aktivität besitzen. Die Verbindungen senken bei Verabreichung an hypertonische Säugetiere den Blutdruck.

Die Verbindungen der Formel I bilden Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure, Fumarsäure, Weinstinsäure und Zitronensäure. Es dürfte einleuchten, daß derartige Salze, vorausgesetzt, daß sie pharmazeutisch annehmbar sind, in der Therapie anstelle der entsprechenden Verbindungen der Formel I angewendet werden können. Solche Salze werden durch die Umsetzung der Verbindung der Formel I mit einer geeigneten Säure in einer herkömmlichen Weise hergestellt.

In der anschließend gebrauchten Bedeutung bezeichnet der Begriff „aktive Verbindung“ ein Thienopyridon der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon. Bei der therapeutischen Anwendung kann die aktive Verbindung oral, rektal, parenteral oder örtlich, vorzugsweise oral, angewendet werden. Daher können die therapeutischen Zusammensetzungen die Form jeder der für die orale, rektale, parenterale oder örtliche Verabreichung bekannten therapeutischen Zusammensetzungen aufweisen. Für die Verwendung in derartigen Zusammensetzungen geeignete pharmazeutisch annehmbare Trägermittel sind auf dem Gebiet der Pharmazie allgemein bekannt.

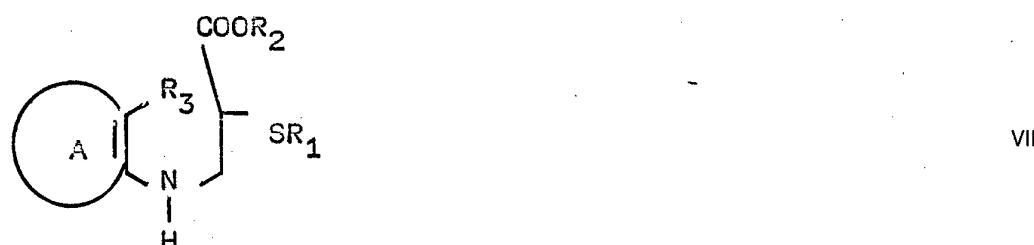
Zusammensetzungen für die orale Verabreichung sind die bevorzugten Zusammensetzungen, und bei ihnen handelt es sich um die bekannten pharmazeutischen Formen für eine derartige Verabreichung, zum Beispiel um Tabletten, Kapseln, Sirupe und wäßrige oder ölige Suspensionen.

Die therapeutische Aktivität der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde mit Hilfe von Versuchen an üblichen Laboratoriumstieren demonstriert. Solche Versuche umfassen zum Beispiel die orale Verabreichung der Verbindungen an einen Stamm spontan hypertonischer Ratten und die intraduodenale Verabreichung von Verbindungen an einen Stamm von Ratten mit normalem Blutdruck. Danach sind die Verbindungen der Formel I für die Senkung des Blutdruckes bei hypertonischen Säugetieren, einschließlich Menschen, brauchbar. Eine geeignete Dosis für die enterale Verabreichung an Säugetiere, einschließlich Menschen, liegt im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 25 mg/kg/Tag, normalerweise von 0,5 bis 10 mg/kg/Tag, als eine einzige Dosis oder in verteilten Dosen verabreicht. Für die parenterale Verabreichung liegt eine geeignete Dosis im allgemeinen im Bereich von 0,01 bis 2,5 mg/kg/tag, speziell von 0,05 bis 1,0 mg/kg/Tag. Orale Verabreichung wird bevorzugt. Die Verbindungen der Formel I können durch Alkylierung einer Verbindung der Formel IV,



worin der Ring A, R<sub>1</sub>, m und n die oben erläuterte Bedeutung haben, hergestellt werden. Die Alkylierung kann durch die Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit einem Alkylierungsmittel, z. B. einem Dialkylsulfat oder einem Alkylhalogenid wie einem Alkyljodid, in einer für solche Reaktionen herkömmlichen Weise vorgenommen werden.

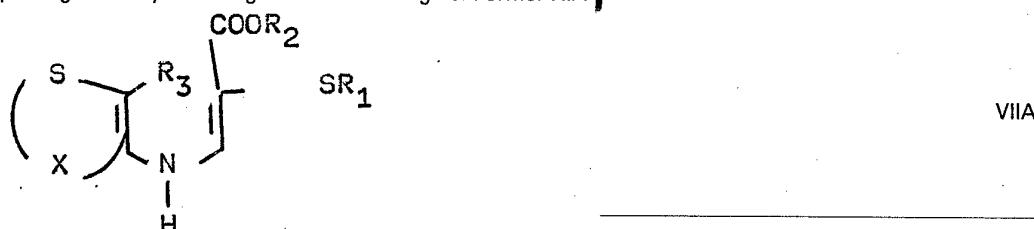
Die Zwischenverbindungen der Formel VI sind neuartig. Die Zwischenverbindungen der Formel VI, worin m gleich 0 und n gleich 0 ist, können durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel VII,



worin R<sub>2</sub> niederes Alkyl ist, vorzugsweise Methyl oder Ethyl und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Carboxy ist, hergestellt werden.

Je nach der Position des Schwefelatoms im Ring A und, in einigen Fällen, je nach den Reaktionsbedingungen ergibt diese Cyclisierung ein Thieno[3,2-b]pyridin, ein Thieno[3,4-b]pyridin oder ein Thieno[3,4-b]pyridin oder ein Thieno[2,3-b]pyridin innerhalb von Formel VI, worin m gleich 0 und n gleich 0 ist.

Zum Beispiel ergibt die Cyclisierung einer Verbindung der Formel VIIA,

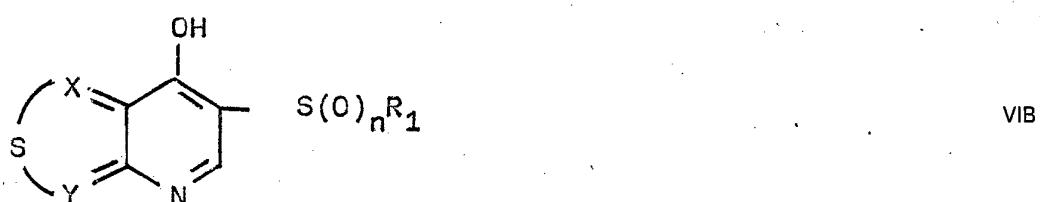


durch Erhitzen der Verbindung auf eine im Bereich von 200 und 280°C liegende Temperatur, zum Beispiel durch Kochen eines Gemisches von der Verbindung und Diphenylether unter Rückfluß, die Thieno[3,2-b]pyridine der Formel VIA,



worin n gleich 0 ist.

Bei einem anderen Beispiel ergibt die Cyclisierung einer Verbindung der Formel VIIA, worin R<sub>3</sub> Carboxy ist, durch Erhitzen der Verbindung mit Polyphosphatester auf eine im Bereich von 60 °C bis 140 °C liegende Temperatur die Thieno[3,4-b]pyridine der Formel VIB

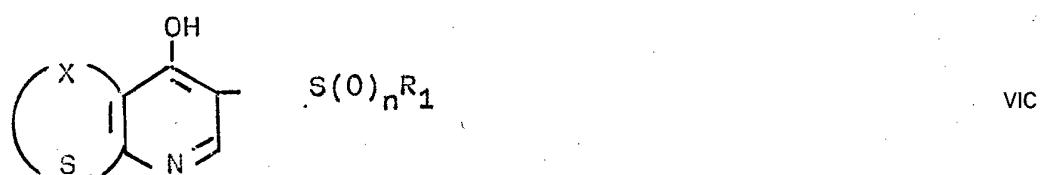


worin n gleich 0 ist.

Als weiteres Beispiel ergibt die Cyclisierung einer Verbindung der Formel VIIC



zum Beispiel durch Erhitzen der Verbindung auf eine im Bereich von 200°C bis 280°C liegende Temperatur, zum Beispiel durch Kochen eines Gemisches von der Verbindung und Diphenylether unter Rückfluß, die Thieno[2,3-b]pyridine der Formel VIC,

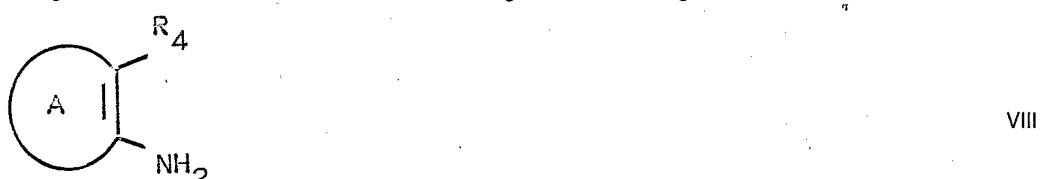


worin n gleich 0 ist.

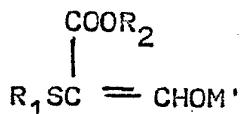
Die Verbindungen der Formeln VI, VIA, VIB und VIC, worin n gleich 1 ist, können durch Oxydation der entsprechenden Verbindungen, worin n gleich 0 ist, hergestellt werden. In ähnlicher Weise können die Verbindungen der Formeln VI, VIA, VIB und VIC, worin n gleich 2 ist, durch Oxydation der entsprechenden Verbindungen, worin n gleich 0 oder 1 ist, hergestellt werden. Ein geeignetes Oxydationsmittel ist zum Beispiel eine organische Persäure wie 3-Chlorperbenzoësäure.

Die Zwischenverbindungen der Formel VII, die die Formeln VIIA und VIIC einschließt, sind neuartige Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel VII können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel VIII

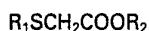


worin R<sub>4</sub> Wasserstoff oder COOM ist und M ein Alkalimetall ist, zum Beispiel Natrium, mit einem Acrylat der Formel IX



IX

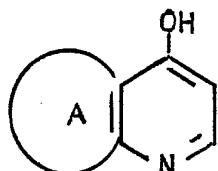
worin M' ein Alkalimetall, zum Beispiel Natrium, ist, hergestellt werden.  
Die Acrylate der Formel IX können beispielsweise durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel X



X

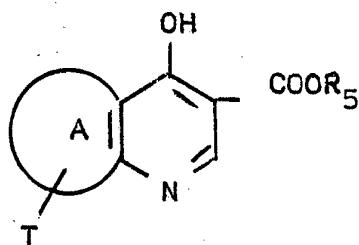
mit Natriummethoxid hergestellt werden, um das entsprechende Anion, Natriumsalz, zu erhalten, das anschließend mit Methylformiat umgesetzt wird.

Die Verbindungen der Formel VI, worin m 1 ist und n 0 ist, können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XI



XI

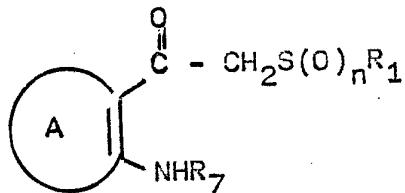
mit Formaldehyd und dem passenden Alkanthiol hergestellt werden. Paraformaldehyd kann als eine zweckmäßige Formaldehydquelle verwendet werden. Die Verbindungen der Formel VI, worin m 1 ist und n 1 ist, können durch die Oxydation der entsprechenden Verbindungen, in denen n 0 ist, hergestellt werden. Ähnlich können die Verbindungen der Formel VI, worin m 1 ist und n 2 ist, durch die Oxydation der entsprechenden Verbindungen, worin n 0 oder 1 ist, hergestellt werden. Ein geeignetes Oxydationsmittel ist beispielsweise eine organische Persäure wie 3-Chlorperbenzoësäure. Die entsprechenden Verbindungen, worin n 2 ist, können gleichfalls durch die Umsetzung der Verbindung der Formel XI mit Formaldehyd und dem entsprechenden Alkalimetallalkansulfinitat, zum Beispiel Natriummethansulfinitat, hergestellt werden.  
Die Verbindungen der Formel XI können durch die Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung einer Verbindung der Formel XII,



XII

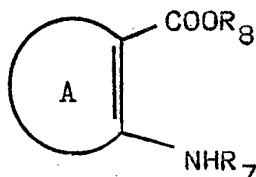
worin R6 niederes Alkyl ist, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, und T Wasserstoff oder COOR6 ist und R6 niederes Alkyl ist, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I, in denen m gleich 0 ist, können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XIII,



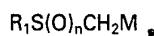
XIII

worin R7 gleich R ist, mit einem Tri(niederen alkyl)orthoformiat, vor allem Trimethylorthoformiat oder Triethylorthoformiat, hergestellt werden. Wenn R7 Wasserstoff ist, ergibt diese Reaktion die Verbindung der Formel VI, worin m gleich 0 ist.  
Die Verbindungen der Formel XIII können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV, worin R8 niederes Alkyl ist, vorzugsweise Methyl oder Ethyl



XIV

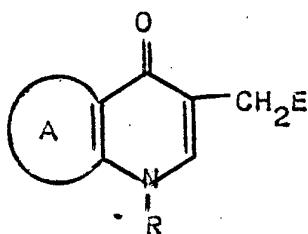
mit einer Verbindung der Formel XV



XV

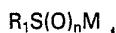
worin M ein Alkalimetall ist, zum Beispiel Natrium, hergestellt werden. Die Zwischenverbindungen der Formel XIII sind neuartig.

Die Verbindungen der Formel I, worin m 1 ist und n 0 oder 2 ist, können durch die Umsetzung einer Verbindung der Formel XVI,



XVI

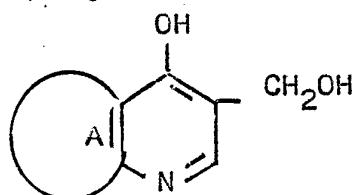
worin E eine geeignete abgehende Gruppe ist, zum Beispiel Halogen, wie Chlor, oder Alkanoyloxy, wie Acetoxy, mit einer Verbindung der Formel XVII



XVII

worin n 0 oder 2 ist und M ein Alkalimetall ist, zum Beispiel Natrium, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel XVI können in der folgenden Weise hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel XI wird mit Formaldehyd umgesetzt, um eine Verbindung der Formel XIA zu gewinnen.



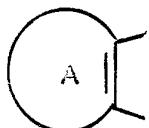
XIA

Die Verbindung der Formel XIA wird alkyliert, um die entsprechende N-Alkylthienopyridon-Verbindung zu erhalten, und die Hydroxymethylgruppe in dieser Verbindung wird dann mit Hilfe bekannter Verfahren in die passende Gruppe -CH<sub>2</sub>E umgewandelt. Zum Beispiel ergibt die Umsetzung mit Thionylchlorid die Verbindungen, in denen E Chlor ist.

Die Zwischenverbindungen der Formel XVI sind neuartig.

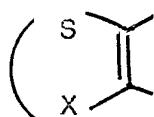
Die Verbindungen der Formel I, worin n 1 ist, können durch die Oxydation der entsprechenden Verbindungen, in denen n gleich 0 ist, hergestellt werden. Ähnlich können die Verbindungen der Formel I, in denen n 2 ist, durch die Oxydation der entsprechenden Verbindungen, in denen n 0 oder 1 ist, hergestellt werden. Geeignete Oxydationsmittel umfassen organische Persäuren wie 3-Chlorperbenzoësäure.

Fachleute werden erkennen, daß die Komponente der Formel XVIII

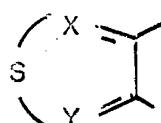


XVIII

die in vielen der oben beschriebenen Formeln vorhanden ist, auch die Komponenten der Formeln XVIIIA, XVIIIB und XVIIIC einschließt,



XVIIIA



XVIIIB



XVIIIC

worin X und Y die oben erläuterten Bedeutungen haben.

Verschiedene erfundungsgemäße Verbindungen können in mehr als einer polymorphen Form bestehen. Zum Beispiel kann 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on in wenigstens zwei polymorphen Formen vorkommen, die als „Typ 1“ und „Typ 2“ bezeichnet werden und charakteristische Infrarotspektren und unterschiedliche Schmelzpunkte haben. Typ 2 ist im Vergleich zu Typ 1 metastabil und verwandelt sich beim Erhitzen, beim Mahlen oder während der Lagerung in Typ 1.

Wie oben erwähnt, wurde die therapeutische Aktivität der erfundungsgemäßen Chinolone durch Versuche demonstriert, die (A) die orale Verabreichung der Verbindungen an einen Stamm spontan hypertoner Ratten und (B) die intraduodenale Verabreichung der Verbindungen an einen Stamm von Ratten mit normalem Blutdruck umfassen. Diese Versuche wurden in der folgenden Weise ausgeführt.

#### **Versuch A**

Weibliche Ratten mit einem zwischen 180 und 240g liegenden Gewicht des Stammes Aoki-Okamoto Stamm von spontan hypertonischen Ratten wurden verwendet. Die Ratten in Gruppen zu je vier mußten über Nacht vor der Verabreichung der Testverbindung fasten. Der Blutdruck wurde in der folgenden Weise bestimmt. Die Ratten wurden in einen auf 38°C gehaltenen Käfig gesetzt, wobei ihre Schwänze durch die Löcher in dem Käfig herausgingen. Nach 30 Minuten in dem Käfig wurde der Blutdruck mit Hilfe einer um die Schwanzwurzel gelegten aufblasbaren Manschette gemessen, und das Pulsieren der Arterien wurden mit einem pneumatischen Pulsmesserwandler verfolgt. Ein höherer als der erwartete Blutdruck wurde an die Manschette angelegt, und dieser Druck wurde allmählich vermindert. Der Druck in der Manschette, bei dem das Pulsieren der Arterien wieder einsetzte wurde als der Blutdruck angesehen. Die Ratten wurden aus dem Käfig entnommen, und jede Gruppe erhielt oral eine bestimmte Dosis der Testverbindung, die als Lösung oder Suspension in einer 0,25%igen wäßrigen Carboxymethylcellulose verabreicht wurde. Zusätzlich zu der Ablesung vor der Dosisverabreichung wurde der Blutdruck 1,5 und 5,0 Stunden nach der Dosisgabe gemessen. Eine Verbindung wurde als aktiv bezeichnet, wenn sie zu einer Senkung des Blutdruckes führte, die gleich oder höher war als die, die als die minimale signifikante Senkung ( $p < 0,01$ ) auf der Basis historischer Kontrolldaten angesehen wurde.

#### **Versuch B**

Es wurden männliche Ratten (Wistar Stamm) mit normalem Blutdruck mit einem im Bereich von 210 bis 240g liegenden Gewicht verwendet. Die Ratten wurden betäubt, und eine Kanüle wurde in eine Carotid-Arterie und in den Darm eingeführt. Der Blutdruck wurde elektronisch mit Hilfe eines mit der Arterienkanüle verbundenen Druckmeßwandlers aufgezeichnet. Die Testverbindung wurde in Form einer Lösung oder Suspension in 0,25%iger wäßriger Carboxymethylcellulose in den Darm gegeben. Der Blutdruck wurde vor der Dosierung aufgezeichnet und 30 Minuten danach. Die Ergebnisse wurden als der Mittelwert von Bestimmungen bei drei Ratten je Dosismenge ermittelt. Verbindungen, die zu einer offensichtlichen, durch das Medikament bewirkten Senkung des Blutdruckes von 14% oder höher in den 30 Minuten nach der Dosisgabe führten, wurden als aktiv bezeichnet.

Die Endprodukte der Beispiele 1 bis 28 waren in einem der Versuche A und B oder in beiden bei einer Dosismenge von 90mg/kg oder weniger aktiv.

#### **Ausführungsbeispiel**

Die Erfindung wird durch die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele erläutert, in denen Teile und Prozentsätze in bezug auf die Masse und Zusammensetzungen gemischter Lösungsmittel in Volumen angegeben sind. Neuartige Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden spektroskopischen Techniken charakterisiert: Magnetische Kernresonanz, Infrarot- und Massenspektroskopie. Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben.

#### **Beispiel 1**

(a) Natrium (6,9g) wurde in trockenem Methanol (200ml) gelöst, und die Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Das resultierende Natriummethoxid wurde in trockenem Diethylether (300ml) suspendiert, und Methylmethyliithiocarbonat (36g) wurde im Laufe von 15 Minuten der gerührten Suspension zugesetzt, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt, und Methylformiat (20,4ml) wurde zugegeben, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (2 × 150ml) extrahiert, wodurch sich eine wäßrige Lösung von Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz ergab.

Diese Verbindung kann durch Filtration des obigen etherischen Reaktionsgemisches als Feststoff isoliert werden.

(b) Ein Gemisch von Methyl 3-aminothiophen-2-carboxylat (26,2g) und wäßrigem Natriumhydroxid (10%ig; 260ml) wurde unter Rühren über Nacht auf einem Dampfbad erhitzt, um eine wäßrige Lösung von Natrium 3-aminothiophen-2-carboxylat zu erhalten. Diese Lösung wurde gerührt und mit einer Portion (200ml) der obigen wäßrigen Lösung von Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz unter 5° behandelt. Konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (30ml) wurde tropfenweise zu dem gerührten Gemisch gegeben, wobei die Temperatur auf 0 bis 5° gehalten wurde. Das Gemisch wurde zum Erwärmen auf Raumtemperatur 1 Stunde lang stehen gelassen, und der resultierende gelbe Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung 3-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiophen-2-carbonsäure zu gewinnen. Ein Teil wurde aus denaturiertem Industriealkohol auskristallisiert, um eine analytische Probe zu erhalten, Schmelzpunkt 179 bis 180°.

(c) die obige Carbonsäure (20,0g) wurde im Laufe von 30 Minuten portionsweise zu gerührtem Diphenylether (200 ml) bei 240 bis 250°C gegeben. Das Rühren wurde bei dieser Temperatur 30 Minuten lang fortgesetzt, wobei entstandenes Methanol abdestilliert wurde. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt und filtriert. Das feste Produkt wurde mit Diethylether gewaschen, getrocknet und aus denaturiertem Industrialkohol auskristallisiert, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylthiethieno[3,2-b]pyridin zu gewinnen, Schmelzpunkt 210 bis 212°C.

(d) Dimethylsulfat (2 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von dem obigen Thieno[3,2-b]pyridin (1,97 g) und Kaliumhydroxid (1,68 g) in Wasser (20 ml) bei 0 bis 5°C gegeben. Das Gemisch wurde zum Erwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen und dann 2 Stunden lang auf dieser Temperatur gehalten. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, getrocknet und aus Ethylacetat auskristallisiert, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 171 bis 174°C.

#### Beispiel 2

Eine Lösung von 3-Chlorperbenzoësäure (85%ig; 1,63 g) in Dichlormethan (60 ml) wurde im Laufe von 20 Minuten tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 4-Methyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on (2,0 g) in Dichlormethan (60 ml) bei 0 bis 5°C gegeben. Nach 4 Stunden wurde weitere 3-Chlorperbenzoësäure (0,15 g) in Dichlormethan (10 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde weitere 3-Chlorperbenzoësäure (0,15 g) in Dichlormethan (10 ml) zugegeben, und das Gemisch wurde wieder über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Die resultierende Lösung wurde mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (5 × 150 ml) und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung (1 × 150 ml) extrahiert, und die organische Phase wurde verworfen. Die wäßrigen Extrakte wurden zusammengenommen und mit Dichlormethan (5 × 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden zusammengenommen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, um ein festes Produkt zu gewinnen. Dieses Produkt wurde aus denaturiertem Industrialkohol auskristallisiert, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-6(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 174 bis 176°C. Das Infrarotspektrum war charakteristisch für die polymorphe Form vom Typ 2.

#### Beispiel 3

Eine Lösung von 3-Chlorperbenzoësäure (85%ig; 5,7 g) in Dichlormethan (130 ml) wurde im Laufe von 35 Minuten tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 4-Methyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on (2,9 g) in Dichlormethan (200 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 5,5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde weitere 3-Chlorperbenzoësäure (1,43 g) in Dichlormethan (40 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (180 ml) 2 Stunden lang gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit weiteren Mengen gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (3 × 200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das resultierende feste Produkt wurde aus denaturiertem Industrialkohol auskristallisiert und ergab die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfonylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 258 bis 261°C.

#### Beispiel 4

(a) Methansulfonylchlorid (26,6 ml) und wäßrige Natriumhydroxidlösung (1 M, 36 ml) wurden gleichzeitig im Laufe von 2 Stunden zu einer gerührten, eis-gekühlten Lösung von Natriumsulfithetahydrat (54,9 g) in Wasser (325 ml) gegeben. Die Zugabegeschwindigkeit der Natriumhydroxidlösung wurde so reguliert, daß der pH-Wert des Gemisches zwischen 6 und 8 gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch 1 Stunde lang zum Erwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen. Dieser wäßrigen Lösung von Natriummethansulfat wurden Paraformaldehyd (19,3 g) und 7-Hydroxythieno[3,2-b]pyridin (16,12 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde 24 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Es wurde weiteres Paraformaldehyd (9,65 g) zugegeben, das Gemisch wurde 20 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und danach auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, so daß die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylsulfonylmethylthieno[3,2-b]pyridin gewonnen wurde, Schmelzpunkt > 300°C.

(b) Dimethylsulfat (17,4 g) wurde zu einer gerührten Lösung von dem obigen Thienopyridin (16,8 g) und Kaliumhydroxid (11,6 g) in Wasser (210 ml) bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden lang bei 0 bis 5°C und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und zweimal aus Methanol auskristallisiert, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfonylmethylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 220 bis 223°C.

#### Beispiel 5

(a) Ein Gemisch von Methyl 3-amino-5-methylthiophen-2-carboxylat (39 g) und Natriumhydroxid (18 g) in Wasser (300 ml) wurde gerührt und auf einem Dampfbad 16 Stunden lang erhitzt, um eine wäßrige Lösung von Natrium 3-amino-5-methylthiophen-2-carboxylat zu erhalten. Diese Lösung wurde gerührt, in Eis gekühlt und 70 Minuten lang tropfenweise mit einer Lösung von Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz (50 g) und Wasser (300 ml) behandelt. Nach 30 Minuten wurde dem gerührten Gemisch tropfenweise ein Gemisch von verdünnter Chlorwasserstoffsäure (5 M, 160 ml) und Wasser (300 ml) unter Kühlen unter 10°C zugesetzt.

Das gerührte Gemisch wurde zum Erwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen und danach filtriert. Das feste Produkt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung 3-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)-5-methylthiophen-2-carbonsäure zu gewinnen, Schmelzpunkt 153 bis 156°C (Zersetzung).

(b) Die obige Carbonsäure (9 g) wurde im Laufe von 10 Minuten portionsweise zu gerührtem Diphenylether (300 ml) gegeben, der unter Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre kochte. Das Rühren und Kochen unter Rückfluß wurde 22 Minuten fortgesetzt, wobei das dabei erzeugte Methanol abdestilliert wurde. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und filtriert. Das feste Produkt wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-2-methyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 222 bis 225°C.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Thienopyridin (3g), Kaliumcarbonat (1,47 g) und trockenem Dimethylformamid (45 ml) wurde 10 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Dem Gemisch wurde Jodmethan (1,8 ml) zugegeben, und das Rühren wurde 70 Stunden lang fortgesetzt. Es wurde Ammoniak (Dichte 0,88; 0,15 ml) zugesetzt. Nach 3 Stunden wurde das Gemisch zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde mit Wasser (250 ml) trituriert. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung 2,4-Dimethyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 139 bis 141,5°C.

#### **Beispiel 6**

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 2 beschriebenen wurde 2,4-Dimethyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 2,4-Dimethyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt 263 bis 264°C.

#### **Beispiel 7**

(a) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde 7-Hydroxy-6-methylthiethieno[3,2-b]pyridin durch Umsetzung mit Jodbutan in Gegenwart von Kaliumcarbonat und trockenem Dimethylformamid butyliert. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 4-n-Butyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on erhalten.

(b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 2 beschriebenen wurde das Produkt von (a) mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 4-n-Butyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt 137 bis 138,5°C.

#### **Beispiel 8**

(a) 4-Amino-2-phenylthiophen (1,0 g) wurde mit einem Gemisch von Chlorwasserstoffsäure (5 N; 2,5 ml) und Wasser (50 ml) 1 Stunde lang bei 40°C gerührt. Zu dieser gerührten Suspension wurde bei Umgebungstemperatur tropfenweise eine Lösung von Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz (2 g) in Wasser (50 ml) im Laufe von 20 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde 100 Minuten lang bei 30°C gerührt, 18 Stunden lang auf Umgebungstemperatur gehalten und filtriert. Das feste Produkt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung Methyl (5-phenylthien-3-ylamino)acrylat, Schmelzpunkt 108 bis 111°C.

(b) Das Produkt von (a) (1,0 g) wurde im Laufe von 5 Minuten portionsweise zu siedendem Diphenylether (50 ml) gegeben, und das Kochen unter Rückfluß wurde 40 Minuten lang weitergeführt. Das Gemisch wurde gekühlt, und Diethylether (65 ml) wurde zugegeben. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylthio-2-phenylthieno[3,2-b]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt > 325°C.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Thienopyridin (2,5 g), wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,3 g) und trockenem Dimethylformamid (90 ml) wurde 15 Minuten lang bei 20°C gerührt. Dem gerührten Gemisch wurde Jodmethan (1,5 ml) zugesetzt, und das Rühren wurde 18 Stunden lang fortgesetzt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Wasser (100 ml) trituriert. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylthio-2-phenylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt 225 bis 227°C (Zersetzung)

#### **Beispiel 9**

Eine Lösung von 3-Chlorperbenzoësäure (85%ig; 1,69 g) in Dichlormethan (50 ml) wurde im Laufe von 10 Minuten tropfenweise zu einer in Eis gekühlten gerührten Lösung von 4-Methyl-6-methylthio-2-phenylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on (2,25 g) in Dichlormethan (500 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wurde 70 Stunden lang auf 4°C gehalten und bei Umgebungstemperatur zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diethylether (200 ml) zur Gewinnung eines festen Produktes trituriert. Dieses Produkt wurde mit Hilfe der Schnellchromatographie (beschrieben in J. Org. Chem., **43**, 2923-5 [1978]) über einem unter dem Warenzeichen Kieselgel 60 (Teilchengröße 0,040 bis 0,063 mm) von E. Merck, Darmstadt, (Westdeutschland) verkauften Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol 95:5 als Eluierungsmittel gereinigt, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinyl-2-phenylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt 252 bis 255°C.

#### **Beispiel 10**

(a) Eine Lösung von Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz (10,2 g) in Wasser (60 ml) wurde im Laufe von 15 Minuten bei 0 bis 5° zu einem gerührten Gemisch von 3-Amino-4-ethoxythiophen (6,3 g), konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (3,7 ml) und Wasser (50 ml) gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt und ergab die neuartige Verbindung Methyl 3(4-ethoxythien-3-ylamino)-2-(methylthio)acrylat.

(b) Eine Lösung des Produktes von (a) in Diphenylether (150 ml) wurde im Laufe von 15 Minuten zu gerührtem Diphenylether (500 ml) bei 250 bis 260° gegeben. Das Rühren wurde bei dieser Temperatur 30 Minuten lang fortgesetzt, und das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Das Gemisch wurde mit Diethylether (1200 ml) verdünnt. Das resultierende feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit siedendem Diethylether gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung 3-Ethoxy-7-hydroxy-6-methylthiethieno[3,2-b]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 180 bis 183°.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Thienopyridin (1,46 g), Jodmethan (1,08 ml), wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,08 g) und trockenem Dimethylformamid (30 ml) wurde 48 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es wurde wäßriges Ammoniak (Dichte 0,88; 2 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser (30 ml) gewaschen und aus denaturiertem Industriekohol auskristallisiert und ergab die neuartige Verbindung 3-Ethoxy-4-methyl-6-methylthiethieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 214 bis 217°.

**Beispiel 11**

Eine Lösung von 3-Chlorperbenzoësäure (85%ig; 0,55 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde im Laufe von 2 Minuten tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 3-Ethoxy-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on (0,7 g) in Dichlormethan (50 ml) bei 0 bis 5°C gegeben. Das Rühren wurde 30 Minuten lang bei 0 bis 5°C fortgesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (20 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (2 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden zusammengezogen, getrocknet und eingedampft, um einen Rückstand zu gewinnen, der aus denaturiertem Industriealkohol auskristallisiert wurde, um die neuartige Verbindung 3-Ethoxy-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 210 bis 214°C.

**Beispiel 12**

(a) Phosphorylchlorid (185 ml) wurde im Laufe von 20 Minuten zu Dimethylformamid (310 ml) unter Röhren und Eiskühlung, um die Temperatur unter 25°C halten zu können, gegeben. Die resultierende Lösung wurde 20 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 25 Minuten lang tropfenweise mit 2'-Chloracetophenon (120 ml) behandelt, wobei die Temperatur auf 30°C gehalten wurde. Das Gemisch wurde auf 50°C erwärmt, und eine Stunde lang wurde portionsweise Hydroxylaminhydrochlorid (280 g) zugegeben, wodurch eine starke exotherme Reaktion mit Aufschäumen hervorgerufen wurde. Das gerührte Gemisch wurde im Laufe von 30 Minuten auf Raumtemperatur gekühlt, Wasser (2 Liter) wurde zugesetzt und das Röhren 2 Stunden lang weitergeführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und unter reduziertem Druck der fraktionierten Destillation unterzogen, um 3,2'-Dichlorcinnamonnitril in Form einer hellgelben Flüssigkeit zu gewinnen, Siedepunkt 190 bis 200°C/0,1 mmHg.

(b) Eine Lösung von Methylmercaptoacetat (53,8 g) in Methanol (75 ml) wurde im Laufe von 15 Minuten zu einer gerührten Lösung von Natriummethoxid (27,3 g) in Methanol (590 ml) gegeben. Es wurde eine Lösung des Nitrils von (a) (98 g) in Methanol (1,5 Liter) zugesetzt. Die Lösung wurde 10 Minuten lang unter Rückfluß gekocht, anschließend gekühlt und in Eis/Wasser (5 Liter) gegossen. Nach 1 Stunde wurde das feste Produkt durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung Methyl 3-amino-5-(2-chlorphenyl)thiophen-2-carboxylat. Eine aus Petrolether, Siedepunkt 40 bis 60°C, und Dichlormethan 1:1 auskristallisierte analytische Probe hatte einen Schmelzpunkt von 104 bis 105°C.

(c) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde der obige Carboxylatester in das entsprechende Carbonsäure-Natriumsalz umgewandelt, das mit Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz umgesetzt wurde, um die neuartige Verbindung 5-(2-Chlorphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiophen-2-carbonsäure zu gewinnen, Schmelzpunkt 80 bis 85°C.

(d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde die obige Carbonsäure in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 2-(2-Chlorphenyl)-7-hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 270 bis 273°C.

(e) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin durch Umsetzung mit Jodmethan methyliert, um die neuartige Verbindung 2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 175 bis 177°C (aus denaturiertem Industriealkohol).

**Beispiel 13**

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde 2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 2-(2-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 167 bis 169°C (aus Dichlormethan).

**Beispiel 14**

(a) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 12(a) beschriebenen wurde 3'-Chloracetophenon in 3,3'-Dichlorcinnamonnitril umgewandelt, das als brauner Feststoff isoliert und in der nächsten Stufe ohne Reinigung verwendet wurde.

(b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 12(b) beschriebenen wurde das obige Nitril in die neuartige Verbindung Methyl 3-amino-5-(3-chlorphenyl)thiophen-2-carboxylat umgewandelt.

(c) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde der obige Carboxylatester in das entsprechende Carbonsäure-Natriumsalz umgewandelt, das mit Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz umgesetzt wurde, um die neuartige Verbindung 5-(3-Chlorphenyl)-3-(2-methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiophen-2-carbonsäure zu gewinnen, Schmelzpunkt 84 bis 86°C.

(d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde die obige Carbonsäure in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 2-(3-Chlorphenyl)-7-hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt >300°C.

(e) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin durch Umsetzung mit Jodmethan methyliert, um die neuartige Verbindung 2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 234 bis 236°C (aus denaturiertem Industriealkohol).

**Beispiel 15**

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde 2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 249 bis 251° (aus denaturiertem Industriealkohol).

**Beispiel 16**

(a) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde Methyl 3-amino-5-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-carboxylat in das entsprechende Carbonsäure-Natriumsalz umgewandelt, das mit Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz umgesetzt wurde, um die neuartige Verbindung 3-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)-5-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-carbonsäure in Form eines festen Produktes zu gewinnen.

(b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde die obige Carbonsäure in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-6-methylthiopheno[3,2-b]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 283 bis 287°C.

(c) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin mit Jodmethan methyliert. Das Produkt wurde durch Schnellchromatographie über Kieselgel 60 unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industrialkohol 95:5 als Eluierungsmittel gereinigt, worauf Rekristallisation aus denaturiertem Industrialkohol folgte. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-methylthiopheno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on gewonnen, Schmelzpunkt 182 bis 184°C.

(d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde das obige Sulfid mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert. Das Produkt wurde durch Schnellchromatographie über Kieselgel 60 unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industrialkohol 98:2 als Eluierungsmittel gereinigt. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-6-methylsulfinylthiopheno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on gewonnen, Schmelzpunkt 262 bis 264°C.

### Beispiel 17

(a) Eine Lösung von Methylmercaptoacetat (11 ml) in Methanol (50 ml) wurde tropfenweise im Laufe von 15 Minuten zu einer gerührten Lösung von Natriummethoxid in Methanol (27,9M%/V; 23 g) gegeben, die in Eis gekühlt wurde. Nach 25 Minuten wurde eine Lösung von 3-Chlor-2-phenylacrylonitril (20 g) in Methanol (80 ml) tropfenweise im Laufe von 30 Minuten zu dem gerührten, gekühlten Gemisch gegeben. Das Gemisch wurde zum Erwärmen auf 20°C stehen gelassen, und eine Lösung von Natriummethoxid in Methanol (27,9M%/V; 23 g) wurde zugegeben. Nach 18 Stunden wurde das feste Produkt durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, um die neuartige Verbindung Methyl 3-amino-4-phenylthiophen-2-carboxylat zu gewinnen, Schmelzpunkt 64 bis 66°C.

(b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde der obige Carboxylatesther in das entsprechende Carbonsäure-Natriumsalz umgewandelt, das mit Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz umgesetzt wurde, um die neuartige Verbindung 3-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)-4-phenylthiophen-2-carbonsäure zu erhalten, Schmelzpunkt 90 bis 92°C.

(c) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebene wurde die obige Carbonsäure in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylthio-3-phenylthiopheno[3,2-b]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 273 bis 275°C.

(d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin mit Jodmethan zur Gewinnung eines rohen Produktes methyliert. Die Reinigung durch Schnellchromatographie über Kieselgel 60 unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industrialkohol 98,5:1,5 als Eluierungsmittel ergab eine reine Probe der neuartigen Verbindung 4-Methyl-6-methylthio-3-phenylthiopheno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 204 bis 206°C, und eine weniger reine Probe der gleichen Verbindung.

(e) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde die obige weniger reine Probe von Sulfid mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert. Das Produkt wurde durch Schnellchromatographie über Kieselgel 60 unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industrialkohol 97:3 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinyl-3-phenylthiopheno[3,2-b]-pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 206 bis 209°C

### Beispiel 18

(a) Eine Lösung von Triethylamin (34,8 ml) in Dioxan (25 ml) wurde im Laufe von 30 Minuten zu einem gerührten Gemisch von Mercaptoessigsäure (13,9 ml), Tigliinsäure (20,0 g) und Dioxan (25 ml) bei 90 bis 95°C gegeben. Das Gemisch wurde 5 Stunden lang bei 95°C gerührt, gekühlt, auf Eis (300 g) gegossen, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure bis auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft und ergab 3-(Carboxymethylthio)-2-methylbutansäure in Form eines Öles.

(b) Die gesamte obige Dicarbonsäure wurde zu einem Gemisch von Lithiumacetat (1,0 g) und Essigsäureanhydrid (150 ml) gegeben, und das Gemisch wurde bei 170°C gerührt, bis die Entwicklung von Kohlendioxid aufhörte. Das Gemisch wurde gekühlt, auf ein Gemisch von Eis (400 g) und konzentrierter Schwefelsäure (5 ml) gegossen, 2 Stunden lang gerührt und mit Diethylether (3 × 200 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigtem wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft, um ein Öl zu gewinnen. Dieses Öl wurde unter reduziertem Druck destilliert und ergab 2,3-Dimethyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrothiophen, Siedepunkt 91 bis 93°C/20 mm Hg.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Keton (7,18 g), Ethanol (180 ml), Hydroxylaminhydrochlorid (7,2 g) und Bariumcarbonat (14,4 g) wurde gerührt und 53 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, anschließend noch heiß filtriert. Das Filtrat wurde zur Gewinnung eines Öls eingedampft, das in Diethylether (400 ml) gelöst wurde. Es wurde gesättigter ethanolischer Chlorwasserstoff (100 ml) zugesetzt, das Gemisch 3 Tage lang bei Umgebungstemperatur gehalten und danach eingedampft. Das resultierende Öl wurde mit Ether trituriert und ergab einen Feststoff, der durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet wurde und 2,3-Dimethyl-4-aminothiophenhydrochlorid ergab, Schmelzpunkt 189 bis 193°C (Zersetzung).

(d) Eine wäßrige Lösung in Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz (14,4% ig; 220 ml) wurde zu einem gerührten Gemisch des obigen Aminhydrochlorids (27,0 g) und Wasser (200 ml) bei 0 bis 5°C gegeben. Das Gemisch wurde 22 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, wodurch die neuartige Verbindung Methyl 3-(4,5-dimethylthien-3-ylamino)-2-(methylthio)acrylat als Öl gewonnen wurde.

(e) Eine Lösung des obigen Öls in Diphenylether (200 ml) wurde im Laufe von 15 Minuten unter Röhren unter Stickstoff zu Diphenylether (450 ml) bei 250 bis 225°C gegeben. Das Gemisch wurde 20 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt, danach auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Diethylether (450 ml) verdünnt. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-2,3-dimethyl-6-methylthiopheno[3,2-b]pyridin, Schmelzpunkt 233 bis 236°C.

(f) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin mit Jodmethan methyliert, um die neuartige Verbindung 2,3,4-Trimethyl-6-methylthiopheno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 225 bis 230°C (auskristallisiert aus denaturiertem Industrialkohol, rekristallisiert aus Methanol).

(g) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde das Produkt von (f) mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 2,3,4-Trimethyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 253 bis 258°C (Zersetzung aus denaturiertem Industriekohol).

#### Beispiel 19

(a) Ethanol (26,4 ml) wurde im Laufe von 7 Minuten tropfenweise zu einem in Eis gekühlten gerührten Gemisch von Phosphorpentoxid und Xylen (45 ml) gegeben. Das gerührte Gemisch wurde anschließend auf 65 bis 70°C erhitzt, und 3-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiopen-2-carbonsäure (16,38 g) wurde im Laufe von 5 Minuten portionsweise zugegeben. Das gerührte Gemisch wurde 70 Minuten lang auf 120°C erhitzt, zum Abkühlen auf 70°C stehen gelassen und in Wasser (70 ml) gegossen. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus denaturiertem Industriekohol auskristallisiert, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylthieno[3,4-**b**]pyridin zu gewinnen, Schmelzpunkt 289 bis 293°C.

(b) Das obige Thienopyridin wurde mit Jodmethan in einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen methyliert. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylthieno[3,4-**b**]pyrid-7(4H)-on gewonnen, Schmelzpunkt 142 bis 145°C.

#### Beispiel 20

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde 4-Methyl-6-methylthieno[3,4-**b**]pyrid-7(4H)-on mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert, um die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,4-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 205°C (Sublimation) aus denaturiertem Industriekohol.

#### Beispiel 21

(a) in einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 1(b) beschriebenen wurde Methyl 2-aminothiophen-3-carboxylat in die entsprechende Carbonsäure umgewandelt, die mit Methyl 3-hydroxy-2-(methylthio)acrylat-Natriumsalz umgesetzt wurde. Das Produkt wurde durch Extraktion mit Dichlormethan isoliert. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 2-(2-Methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiophen-3-carbonsäure gewonnen, Schmelzpunkt 192 bis 194°C (aus Isopropanol)

(b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde die obige Carbonsäure bei 255°C in Diphenylether cyclisiert. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 4-Hydroxy-5-methylthieno[2,3-**b**]pyridin gewonnen, Schmelzpunkt 203 bis 205°C.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Thienopyridin (3,9 g); Dimethylsulfat (2,0 ml); wasserfreiem Kaliumcarbonat (3,0 g) und trockenem Butanon (200 ml) wurde 2 Stunden unter Röhren am Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft. Es wurde Wasser (200 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde mit wäßrigem Kaliumhydroxid (5 N) basisch gemacht. Das Gemisch wurde 2 Stunden lang gerührt und anschließend mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert. Die zusammengenommenen Extrakte wurden getrocknet, auf ein geringes Volumen eingedampft und mit Petrolether (S.P. 40 bis 60°C) verdünnt. Das resultierende feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Petrolether (S.P. 40 bis 60°C) gewaschen, und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung 7-Methyl-5-methylthieno[2,3-**b**]pyrid-4(7H)-on, Schmelzpunkt 138 bis 140°C.

#### Beispiel 22

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde 7-Methyl-5-methylthieno[2,3-**b**]pyrid-4(7H)-on bei -10°C mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert. Das Produkt wurde mit Hilfe der Säulenchromatographie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industriekohol 9:1 als Eluierungsmittel gereinigt und ergab die neuartige Verbindung 7-Methyl-5-methylsulfinylthieno[2,3-**b**]pyrid-4(7H)-on, Schmelzpunkt 150 bis 152°C.

#### Beispiel 23

(a) Eisenpulver (reduziert, 57 g) wurde zu einem gerührten Gemisch von Methyl 3-acetamido-5-nitrothiophen-2-carboxylat (29,0 g) und Ammoniumchlorid (7,5 g) in Wasser (400 ml) bei 95°C gegeben. Das Gemisch wurde 3,5 Stunden lang bei 95°C gerührt, anschließend noch heiß durch Kieselgur filtriert, um das Filtrat (A) zu erhalten. Der Feststoff wurde mit heißem Wasser gewaschen und die Waschflüssigkeit wurde von dem Filtrat (A) getrennt gehalten. Ein Feststoff, der sich von der Waschflüssigkeit abtrennte, wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, um Methyl 3-acetamido-5-aminothiophen-2-carboxylat zu gewinnen, Schmelzpunkt 162 bis 163°C. Weiteres Produkt wurde durch Extraktion des Filtrats (A) mit Ethylacetat gewonnen.

(b) Eine Lösung von Natriumnitrit (18,0 g) in Wasser (54 ml) wurde bei -10°C tropfenweise zu einer gerührten Lösung des Produktes von (a) (18,0 g) in verdünnter Schwefelsäure (5 N, 500 ml) gegeben. Nachdem das Gemisch 20 Minuten lang bei -5°C gerührt worden war, wurde konzentrierte Chlorwasserstoffsäure (360 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde zum langsamen Erwärmen von 0°C auf Umgebungstemperatur stehen gelassen. Nach 70 Stunden wurde das Gemisch mit Dichlormethan (3 × 500 ml) extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft, um die neuartige Verbindung N-(5-Diazonio-2-methoxycarbonyl-3-thienyl)amid zu gewinnen.

(c) Eine Lösung der obigen Diazonioverbindung (1,5 g) in konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (40 ml) von 25°C wurde portionsweise im Laufe von 5 Minuten zu einer gerührten Lösung von Kupfer(I)-chlorid (3,1 g) in konzentrierter Chlorwasserstoffsäure (10 ml) von anfangs -10°C gegeben. Das gerührte Gemisch wurde zum langsamen Erwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen. Nach 3 Stunden wurde das Gemisch 10 Minuten lang auf einem Dampfbad erhitzt, dann in einer Eis/Salz-Mischung gekühlt. Das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt und aus denaturiertem Industriekohol auskristallisiert, um die neuartige Verbindung Methyl 3-amino-5-chlorthiophen-2-carboxylat zu erhalten.

(d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde der obige Carboxylatester in die neuartige Verbindung Methyl 3-(5-chlorthien-3-ylamino)-2-(methylthio)acrylat vermischt mit 5-Chlor-3-(2-methoxycarbonyl-2-methylthiovinylamino)thiophen-2-carbonsäure umgewandelt.

(e) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde das obige Gemisch von Thiophenverbindungen (0,5 g) in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 2-Chlor-7-hydroxy-6-methylthieno[3,2-**b**]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 235 bis 237°C.

- (f) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin mit Jodmethan methyliert, um die neuartige Verbindung 2-Chlor-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu gewinnen, Schmelzpunkt 231 bis 234°C.
- (g) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde das Produkt von (f) mit 3-Chlorperbenzoësäure bei –5 bis 0°C oxydiert, um die neuartige Verbindung 2-Chlor-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on zu erhalten, Schmelzpunkt 245 bis 247°C (aus denaturiertem Industriealkohol).

#### **Beispiel 24**

- (a) Eine Lösung von 3-Chlorperbenzoësäure (85%ig; 13,9g) in Dichlormethan (400 ml) wurde im Laufe von 7 Stunden tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 7-Hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyridin (15g) in Dichlormethan (500 ml) bei 0 bis 5°C gegeben. Es wurde eine weitere Oxydation mit zusätzlicher 3-Chlorperbenzoësäure (zwei Portionen von 1,5g) vorgenommen, bis die Reaktion abgeschlossen war, wie durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen wurde. Eine Lösung von Natriumsulfit (6g) in Wasser (20ml) wurde zur Zerstörung der zurückgebliebenen Peroxide zugesetzt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wurde mit Diethylether trituriert. Das feste Produkt wurde aus Wasser rekristallisiert und mit Hilfe von Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie über Silica unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industriealkohol 90:10 als Eluierungsmittel gereinigt, um die neuartige Verbindung 7-Hydroxy-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 271 bis 273°C.
- (b) Dimethylsulfat (3,85g) wurde tropfenweise bei 0 bis 5°C zu einer Lösung von dem obigen Thienopyridin (3,0g) und Kaliumhydroxid (2,5g) in Wasser (31,7ml) gegeben. Das Gemisch wurde zum Anwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen, und wurde 4 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das resultierende Präzipitat wurde gesammelt und aus denaturiertem Industriealkohol auskristallisiert, so daß die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on gewonnen wurde, Schmelzpunkt 199°C. Das Infrarotspektrum war für die polymorphe Form vom Typ 1 charakteristisch.

#### **Beispiel 25**

- (a) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 23(c) beschriebenen wurde **N**-(5-Diazonio-2-methoxycarbonyl-3-thienyl)amid (0,4g) in Bromwasserstoffsäure (48 M%/V; 5ml) mit einer Lösung von Kupfer(I)-bromid (1g) in Bromwasserstoffsäure (48 M%/V; 5ml) zugesetzt, um die neuartige Verbindung Methyl 3-Amino-5-bromthiophen-2-carboxylat zu gewinnen, Schmelzpunkt 173 bis 176°C.
- (b) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(a) beschriebenen wurde der obige Carboxylatester in die neuartige Verbindung Methyl 3-(5-bromthien-3-ylamino)-2-(methylthio)acrylat, vermischt mit 5-Brom-3-(2-methoxycarbonyl)-2-methylthiovinylamino)thiophen-2-carbonsäure umgewandelt.
- (c) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(b) beschriebenen wurde das obige Gemisch von Thiophenverbindungen (4,5g) in siedendem Diphenylether cyclisiert, um die neuartige Verbindung 2-Brom-7-hydroxy-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyridin zu erhalten, Schmelzpunkt 278°C (Zersetzung).
- (d) In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 5(c) beschriebenen wurde das obige Thienopyridin mit Jodmethan zur Gewinnung der neuartigen Verbindung 2-Brom-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on methyliert, Schmelzpunkt 204°C (Zersetzung).
- (e) Ein Gemisch von dem obigen Thienopyridin (2,35g), Kupfer(I)-jodid (0,77 g), methanolischem Natriummethoxid (4,3ml von 30M%/V Lösung plus 2,7 ml Methanol) und Pyridin (27 ml) wurde 140 Minuten lang in einer Argonatmosphäre unter Rühren am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und der Rückstand wurde 6 Stunden lang unter Anwendung eines Soxhlet-Apparates mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde zur Trockne eingedampft, um ein festes Produkt zu erhalten, das durch Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie über Silicagel unter Anwendung von Dichlormethan/Heptan/Isopropanol 60:35:5 als Eluierungsmittel gereinigt wurde. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 2-Methoxy-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on erhalten, Schmelzpunkt 185 bis 187°C.

#### **Beispiel 26**

In einer ähnlichen Weise wie der in Beispiel 11 beschriebenen wurde 2-Methoxy-4-methyl-6-methylthiothieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on mit 3-Chlorperbenzoësäure oxydiert. Das Produkt wurde durch préparative Dünnschicht-Chromatographie über Silicagel unter Verwendung von Dichlormethan/denaturiertem Industriealkohol 19:1 als Eluierungsmittel gereinigt. Dadurch wurde die neuartige Verbindung 2-Methoxy-4-methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-**b**]pyrid-7(4H)-on gewonnen, Schmelzpunkt 244 bis 247°C (Zersetzung).

#### **Beispiel 27**

- (a) Ein Gemisch von Methyl 3-aminothiophen-2-carboxylat (20g), Triethylorthoformiat (70 ml) und Trifluoressigsäure (9 Tropfen) wurde 5,75 Stunden lang unter Rühren auf 180°C erhitzt, wobei das gebildete Ethanol durch Destillation entfernt wurde. Das resultierende Gemisch wurde zur Trockne eingedampft. Dem Rückstand wurde absolutes Ethanol (60 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt. Natriumborhydrid (6,1 g) wurde portionsweise unter Rühren zugegeben, und das Gemisch wurde zum Anwärmen auf Umgebungstemperatur stehen gelassen. Es erfolgte eine exotherme Reaktion, und Kühlung wurde zur Kontrolle des Temperaturanstiegs angewandt. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde das Gemisch auf einem Dampfbad 3 Stunden lang erhitzt, gekühlt und in Eiswasser gegossen. Das resultierende Öl wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um einen ölichen Rückstand zu erhalten, der aus Petrolether (S.P. 60 bis 80°C) auskristallisiert wurde, um die neuartige Verbindung Methyl 3-methylaminothiophen-2-carboxylat zu gewinnen, Schmelzpunkt 54 bis 57°C.

(b) Ein Gemisch von trockenem Dimethylsulfoxid (70ml), trockenem Toluol (180ml) und Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Öl; 7,7g) wurde gerührt und 1,75 Stunden lang unter Stickstoff auf 65 bis 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde in Eiswasser gekühlt, und der obige Carboxylatester (5,2g) wurde im Laufe von 15 Minuten portionsweise unter 45°C zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang auf 40 bis 45°C erhitzt, gekühlt und in Diethylether (700ml) gegossen. Das feste Präzipitat wurde gesammelt, in der geringsten Menge Wasser gelöst, und die Lösung wurde mit Essigsäure auf einen pH-Wert von 6 angesäuert. Nach einigen Minuten wurde die Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Diethylether/Ethanol 3:1 auskristallisiert und ergab die neuartige Verbindung 1-(3-Methylaminothien-2-yl)-2-(methylsulfinyl)-ethanon, Schmelzpunkt 125 bis 127°C.

(c) Ein Gemisch von dem obigen Ethanon (1,6g), Triethylorthoformiat (13ml), absolutem Ethanol (13ml) und Eisessig (0,7ml) wurde unter Röhren am Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre gekocht, bis die Reaktion abgeschlossen war, was mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie nachgewiesen wurde (Reaktionsdauer: 24 Stunden). Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, um ein Öl zu erhalten, das beim Stehen teilweise fest wurde. Das Produkt wurde aus Methanol auskristallisiert und ergab 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on, Schmelzpunkt 173°C.

#### **Beispiel 28**

Eine Lösung von 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno 3,2-b pyrid-7 (4H)-on (1g) in absolutem Ethanol (70ml) wurde zu einer Lösung von Fumarsäure (0,5g) in absolutem Ethanol (20ml) gegeben, und das Gemisch wurde über Nacht auf 0 bis 5°C gehalten. Das resultierende Präzipitat wurde gesammelt und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on 0,45 fumarat, Schmelzpunkt 205 bis 206°C.

#### **Beispiel 29**

Eine Lösung von 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on (1g) in absolutem Ethanol (70ml) wurde mit Chlorwasserstoffgas behandelt, wobei die Temperatur des Gemisches mit Hilfe von Eiskühlung bei etwa 20°C gehalten wurde. Es setzte sich ein weißer Feststoff ab, und die Behandlung mit Chlorwasserstoff wurde weitergeführt, bis die Präzipitation aufhörte. Das Gemisch wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur stehen gelassen, und das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet und ergab die neuartige Verbindung 4-Methyl-6-methylsulfinylthieno[3,2-b]pyrid-7(4H)-on-hydrochlorid in roher Form. Beim Stehen trennte sich ein zweiter Posten reines Produkt von dem Filtrat ab, das gesammelt und getrocknet wurde, um das reine Hydrochlorid zu gewinnen, Schmelzpunkt 147 bis 153°C (Zersetzung).

#### **Beispiel 30**

Zur Herstellung von Kapseln werden 100 Masseteile aktive Verbindung und 250 Masseteile Lactose zerkrümelt und vermischt. Die Mischung wird in harte Gelatinekapseln gefüllt, wobei jede Kapsel 100mg aktive Verbindung enthält.

#### **Beispiel 31**

Tabletten werden aus den folgenden Ingredienzien hergestellt:

	<b>Masseteile</b>
Aktive Verbindung	100
Lactose	100
Maisstärke	22
Polyvinylpyrrolidon	10
Magnesiumstearat	3

Die aktive Verbindung, die Lactose und ein Teil der Stärke werden zerkrümelt, vermischt, und die resultierende Mischung wird mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Ethanol granuliert. Das trockene Granulat wird mit Magnesiumstearat und dem Rest der Stärke vermischt. Die Mischung wird dann mit Hilfe einer Tablettiermaschine zu Tabletten gepreßt, von denen jede 100mg aktive Verbindung enthält.

#### **Beispiel 32**

Es werden Tabletten nach dem Verfahren von Beispiel 31 hergestellt. Die Tabletten werden in einer herkömmlichen Weise unter Verwendung einer Lösung von 20% Celluloseacetatphthalat und 3% Diethylphthalat in Ethanol/Dichlormethan 1:1 enterisch beschichtet.

#### **Beispiel 33**

Bei der Herstellung von Suppositorien werden 100 Masseteile aktive Verbindung in 1300 Masseteile Triglycerid-Suppositorien-Grundlage eingemischt, und aus der Mischung werden Suppositorien geformt, von denen jedes 100mg aktive Verbindung enthält.