

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.181

REQUERENTE: SANOFI, francesa, industrial, com sede
em 40, Avenue George V, 75008, Paris _ FRANÇA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
2-TIENILGLICIDICOS ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIO DE SÍNTESE"

INVENTORES: ANDRÉ BOUSQUET; SERGE CALET e ALAIN
HEYMES

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. 4 de Julho de 1990 sob o No.
90 08 482 em França

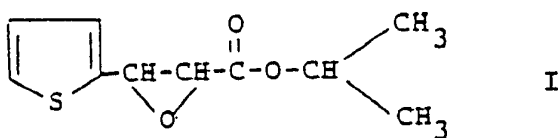
98.181

~~Handwritten signature or mark~~

MEMÓRIA DESCRITIVA


Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de glicidato de isopropilo de fórmula:



=====
SANOFI

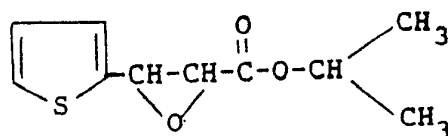
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS 2-TIENILGLICÍDICOS ÚTEIS COMO INTERMEDIÁRIO DE SÍNTESE"



por reacção de 2-tienilcarboxaldeido com um haloacetato de isopropilo. Este composto é empregue como intermediário de síntese na preparação de 2-tienilacetaldoxima e de medicamentos derivados de tieno/3,2-cpiridina.

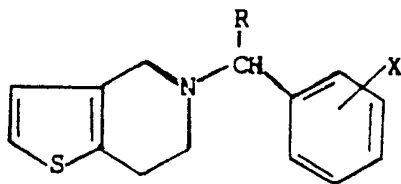
O presente invento diz respeito aos novos derivados 2-tienilglicídicos, a um processo para a sua preparação e para o seu uso como intermediário de síntese.

Mais precisamente, um outro objectivo do invento é 2-tienilglicidato de isopropilo de fórmula:

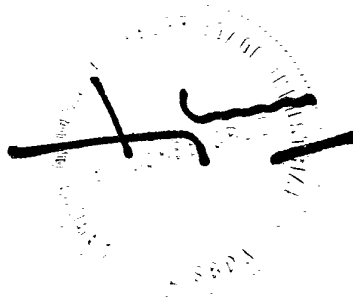


I

O composto do invento encontrou-se particularmente útil como um produto intermediário especialmente para a preparação de 2-tienilacetaldoxima. Este último pode ele próprio ser largamente empregue como um intermediário na preparação de vários produtos, especialmente para a síntese final de derivados tieno[3,2-c]piridina de fórmula geral:



Ia



O
" na qual R indica hidrogénio ou um radical $-C-OR_1$ no qual R_1 indica um radical C_1-C_4 alquilo tal como metilo e X indica hidrogénio ou um átomo de halogéneo tal como cloro e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Tais derivados tieno/3,2-c7 piridina, quer na forma de mistura racémica ou de enantiómeros separados têm sido descritos especialmente nas Patentes Francesas Nos. 2,215,948, 2,530,247 e 2,612,929.

Estes compostos tornaram-se particularmente vantajosos para as suas aplicações terapêuticas, especialmente pelas suas propriedades antiagregantes de plaquetas e antitrombóticas.

De entre os derivados mais vantajosos tieno/3,2-c7piridina de fórmula Ia podem ser mencionados 5-(2-clorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina ou ticlopiridina (INN) e metil α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato, mais particularmente na forma de enantiómero dextrorrotatório ou clopidogrel (INN).

Um processo para a preparação de 2-(2-tienil)etilamina compreendendo os seguintes passos foi descrito na patente FR-A-2,508,456:

a) a conversão de 1-nitro-2-(2-tienil)etileno em 2-tienil-acetaldoxima por hidrogenação catalítica sobre paládio para dar 2-tienilacetaldoxima a qual é isolada da sua mistura da reacção, e

b) redução desta oxima a 2-(2-tienil)etilamina por hidrogenação na presença de um catalisador nomeadamente níquel Raney.

Enquanto o segundo passo pode ser levado a cabo sob condições similares às geralmente empregues para a redução de iminas, o que quer dizer num solvente alcoólico saturado de amónia, a aplicação do primeiro passo torna-se mais difícil. De facto, 1-nitro-2-(2-tienil)etileno é sensível quer em meio ácido e meio básico.

Num meio básico este composto pode levar à formação de compostos diméricos ou poliméricos, enquanto em meio ácido pode-se observar a abertura do núcleo tiofeno para dar mercaptanos (veneno catalítico) e desidratação da óxima formada ao correspondente nitrilo.

De acordo com uma aplicação descrita nesta patente, a redução de 1-nitro-2-(2-tienil)etileno é levada a cabo especialmente num meio ácido acético/etanol 75/25 na presença de 1% de paládio na forma metálica e numa diluição de 5% e isto dá 2-tienilacetaldoxima na forma oleosa um 60% de rendimento.

Sabe-se, além disso, que o grupo funcional óxima pode geralmente ser obtido por reacção do grupo funcional aldeído com hidroxilamina e isto no presente caso, torna possível assumir que a 2-tienilacetaldo-

xima é obtida do 2-tienilacetaldeido.

Um método para preparar este aldeido foi descrito na J. Org. Chem. 17 pp. 1183-1186 (1952) e 18 pp. 878-881 (1953) de acordo com o qual 2-tienilcarboxaldeido reage com cloroacetato de metilo na presença de metilato de sódio em éter etílico, e isto dá 2-tienilglicidato de metilo 64% de rendimento.

Este derivado glicídico é então saponificado com hidróxido de sódio em etanol e então descarboxilado por aquecimento de 2-tienilacetaldeido sendo o melhor rendimento obtido após acidificar primeiro a mistura da reacção.

O rendimento total deste processo para a preparação de 2-tienilacetaldeido nomeadamente 12% baseado no 2-tienilcarboxaldeido torna conseqüentemente possível assumir que 2-tienilacetaldoxima pode aparentemente ser obtida a 2-tienilacetaldeido embora preparado apenas com um máximo de rendimento de 12% qualquer que seja o método empregue para aplicação de hidroxialmina ou 2-tienilacetaldeido.

A pesquisa para um processo industrial para a preparação de 2-tienilacetaldoxima empregando intermediários de síntese facilmente acessíveis e pouco caros e uma produção satisfatória de produto final permanece sem duvida com interesse.

Descobriu-se agora que 2-tienilglicidato de isopropilo torna possível preparar 2-tienilacetaldoxima em questão com rendimentos da ordem de 90% o que quer dizer muito além daqueles que se podiam obter de acordo com as técnicas anteriores.



Além disso descobriu-se que 2-tienilglicidato de isopropilo pode ele próprio ser obtido de um modo notavelmente vantajoso e com rendimentos que são muito altos, pois são superiores a 95%.

Consequentemente o invento diz respeito ao 2-tienilglicidato de isopropilo como um novo produto industrial usado especialmente como intermediário de síntese por exemplo para preparação de 2-tienilacetaldoxima.

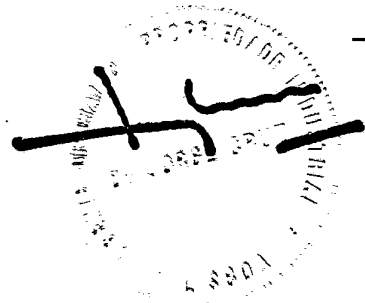
Consequentemente, um outro assunto do invento diz respeito à preparação de 2-tienilacetaldoxima usando um processo de acordo com o qual:

a) 2-tienilglicidato de isopropilo é saponificado com hidróxido de metal alcalino e produz-se o correspondente glicidato de metal alcalino, e

b) este glicidato de metal alcalino é tratado, após ser ou não isolado do seu meio de preparação, com uma solução aquosa de um sal hidroxilamina, por exemplo hidrocloreto ou sulfato, tendo a reacção lugar à temperatura ambiente que produz o pretendido 2-tienilacetaldoxima.

A saponificação geralmente tem lugar num solvente orgânico tal como álcool C_1-C_4 e a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura de reacção de preferência a uma temperatura de ordem de 40 a 60°C.

Além disso, o hidróxido de metal alcalino é de preferência o hidróxido de sódio ou potássio e o sal hidroxilamina é de preferência na forma de



hidrocloreto.

De acordo com uma personificação preferida, 2-tienilacetaldoxima é preparado sem isolamento do 2-tienilacetaldeido formado temporariamente.

De acordo com uma forma alternativa particularmente vantajosa do invento, a preparação de 2-tienilacetaldoxima é levada a cabo via 2-tienilglicidato de isopropilo no meio actual no qual se prepara este éster.

Consequentemente, de acordo com uma forma alternativa do invento, 2-tienilacetaldoxima é preparada por um processo usando os seguintes passos:

- a) 2-tienilcarboxaldeido reage em isopropanol e à temperatura ambiente para obter, temporariamente e sem isolamento 2-tienilglicidato de isopropilo e
- b) o éster obtido é saponificado com um hidróxido de metal alcalino e a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura, e então é tratado à temperatura ambiente com uma solução aquosa de um sal de hidroxilamina e isto, após a reacção de descarboxilação produz a óxima pretendida.

Como indicado acima, o 2-tienilglicidato de isopropilo pode ser empregue para a preparação de derivados tieno/3,2-c7piridina de formula Ia.

Consequentemente, o invento também diz respeito ao 2-tienilglicidato de isopropilo como um intermediário para a síntese final de derivados tieno



3,2-c7piridina de formula Ia, em especial para a sintese de ticlopidina e de clopidogrel.

Por exemplo, estes compostos de formula Ia podem ser preparados de 2-tienilacetaldoxima ela própria obtida de acordo com o invento de 2-tienilglicidato de isopropilo usando um processo compreendendo as seguintes sequências de passos:

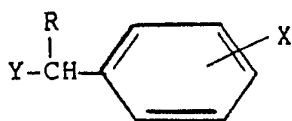
a) esta óxima é hidrogenada a uma pressão de hidrogénio entre 1 e 100 atmosferas (10^5 e 10^7 Pa), a uma temperatura de entre 20 e 100°C e na presença de um agente básico tal como amónia e de um catalisador metálico tal como níquel Raney, carvão com paládio ou negro platínio, para obter 2-(2-tienil)etilamina,

b) o composto então obtido reage com formaldeido ou paraformaldeido, geralmente 1 a 1,5 moles por mole de composto de arranque, sendo a reacção levada a cabo por aquecimento a uma temperatura de 70 a 90°C para obter 2-(2-tienil)etilamina formimina,

c) o composto então formado reage com um ácido tal como ácido clorídrico e a uma temperatura de entre 40 e 60°C para obter um sal 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina, por exemplo o hidrocloreto, o qual é opcionalmente tratado com um agente básico tal como um hidróxido de metal alcalino para regenerar o derivado tieno/3,2-c7piridina na forma básica.



d) 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c/piridina na forma de sal ou base reage, na presença de aceitador de ácido, por exemplo um carbonato de metal alcalino ou bicarbonato e opcionalmente sob condições de transferência de fase com um composto de fórmula geral:

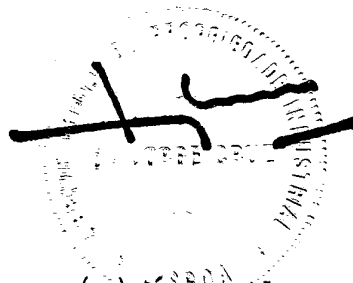


II

na qual R e X têm o mesmo significado que em cima e Y indica um átomo de halogéneo tal como cloreto ou brometo ou um grupo alquil C_1-C_4 -sulfonato tal como metanossulfonato ou aril C_6-C_{10} sulfonato tal como benzenossulfonato ou p-toluenossulfonato, a reacção tomando lugar preferentemente a uma temperatura de 60 a 90°C para obter o composto desejado de formula Ia o qual pode ser convertido num sal farmacêuticamente aceitável por reacção com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado.

Quando R é outro além do hidrogénio, o composto de formula Ia é obtido na forma de uma mistura de enantiómeros. Estes enantiómeros podem ser separados por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização de sais de ácidos opticamente activos ou por aplicação de uma técnica cromatográfica.

Os passos (a) a (d) em cima podem geralmente ser levados a cabo numa solução aquosa ou num solvente polar orgânico tal como álcool C_1-C_4 .



O passo (a) é levado a cabo num solvente saturado de preferência com amónia, enquanto o passo (b) também pode tomar lugar em água, o que quer dizer começando com uma solução aquosa de formaldeído.

Assim como o passo (d) este pode ser levado a cabo num solvente inerte tal como um álcool C_1-C_4 , N,N-dimetilformamida, um éter tal como tetra-hidrofurano ou éter isopropílico ou um éster tal como acetato de etilo.

Além disso, "condições de transferência" significa condições de reacção a qual tem lugar num sistema de solvente de duas fases e na presença de um catalisador de transferência de fase.

Os sistemas hidrocarboneto/água ou éter/água podem ser especialmente mencionados como sistemas de solventes de duas fases. Assim como para catalisador de transferência de fase, pode ser, por exemplo, um sal de amónio quaternário, um sal de fosfónio ou um éter em coroa.

Os passos (a) a (d) em cima são passos conhecidos, os quais têm sido descritos nas patentes FR-2,215,948, 2,508,456 e JP-63-101,385 (Chem. Abstr. 109, 92980g).

Os seguintes exemplos não limitativos ilustram o invento:



EXEMPLO 1

Preparação de 2-tienilglicidato de isopropilo

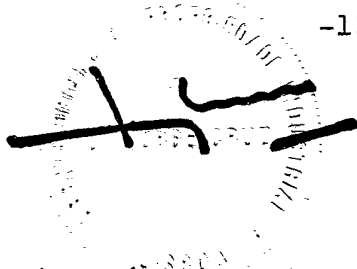
Prepara-se uma solução de isopropilato de sódio num frasco de 250 ml de fundo redondo adicionando 3,6 g de sódio a 140 ml de isopropanol e então aquece-se progressivamente a 80°C por 30 minutos. A mistura é mantida em agitação até o sódio ter sido completamente consumido. A mistura da reacção é arrefecida a 20°C e a mistura de 16,8 g de 2-tienilcarboxaldeido e 22,5 g de cloroacetato de isopropilo é introduzida durante 10 minutos. A solução é agitada por 25 minutos a esta temperatura e então arrefecida a 5 a 10°C. Esta mistura de reacção é então adicionada a uma mistura de 50 g de gelo, 150 ml de água e 2 ml de ácido acético. Primeiramente é extraída com 150 ml e depois por duas vezes com 75 ml de diclorometano; as fases orgânicas são combinadas e secas sobre sulfato de sódio. Após filtração e evaporação do solvente obtém-se 30,85 g de um óleo alaranjado e este é destilado sob uma pressão reduzida para dar 29,6 g de um liquido incolor.

2-tienilglicidato de isopropilo
é obtido deste modo.

Rendimento: 93%.

P.E.: 105°C (0,5 mm Hg ou 66,5 Pa)

$n_D^{20} = 1,5170$



I.V. espectro (filme): 3100-3000 (aromático -CH): 1735 (COO); 1250 (C-O-C) cm^{-1}

espectro ^1H RMN (CDCl_3) (300 MHz) do enantiómero (E)

δ = 1,29 (6H, d, CH_3); 3,64 (1H, d, CH-O); 4,28 (1H, d, CH-O) 5,12 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,97 (1H, m, CH aromático), 7,17 (1H, d, CH aromático); 7,27 (1H, d, CH aromático) ppm.

espectro ^1H RMN (CDCl_3) (300 MHz) do enantiómero (Z)

δ = 1,12 (6H, d, CH_3); 3,82 (1H, d, CH-O); 4,78 (1H, d, CH-O); 4,97 (1H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,97 (1H, m, CH aromático); 7,17 (1H, d, CH aromático); 7,27 (1H, d, CH aromático) ppm.

EXEMPLO 2

Preparação de 2-tienilacetaldoxima

Introduzem-se num frasco de fundo redondo 30,85 g de 2-tienilglicidato de isopropilo em 140 ml de isopropanol.

Adicionam-se então 25,7 g de uma solução de hidróxido de sódio a uma concentração de 35% p/v durante 5 minutos a solução é então agitada durante 2 horas a 50°C. É arrefecida a 25°C e são então introduzidos 16,15 g de hidrocloreto de hidroxilamina dissolvidos em 20 ml de água durante 10 minutos.



A mistura é mantida sob agitação por 30 minutos e então é adicionada a 150 ml de água e 150 ml de diclorometano. É extraída por duas vezes com 100 ml de diclorometano, as fases orgânicas são combinadas e são secas sob sulfato de sódio. Após filtração o solvente é evaporado.

Deste modo obtém-se 20,16 g de 2-tienilacetaldoxima cristalina.

Rendimento: 95%

P.f.: 92°C

I.V. espectro (KBr): 3400-3100 (OH); 3100-3000 (aromático=
=CH); 2855 (CH=N); 1655 (C=N) cm^{-1}

^1H espectro RMN (DMSO- d_6) (300 MHz) δ = 3,68 \int -2H, d, CH_2 (Z) \int ; 3,84 \int -2H, d, CH_2 (E) \int ; 6,62-6,91 \int -6H, m, prótons aromáticos (Z) + (E) \int ; 7,37 \int -1H, t, C (H) = N \int ; 10,71 \int -H, s, OH (Z) \int ; 11,1 \int -1H, s, OH (E) \int ppm.



EXEMPLO 3

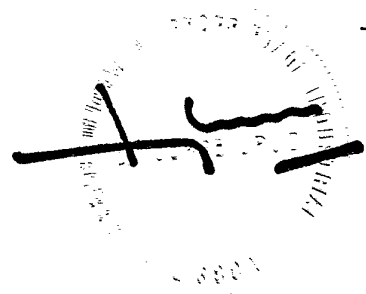
Preparação de 2-tienilacetaldoxima

Prepara-se uma solução de isopropilato de sódio num reactor 2,5-l por adição de 36 g de sódio a 1,4 l de isopropanol e aquecendo progressivamente a 80°C durante 30 minutos. A mistura é mantida sob agitação até o sódio ter sido completamente consumido e então arrefecida a 20°C.

Uma mistura de 168 g de 2-tienilcarboxaldeido e 12,9 g de cloroacetato de isopropilo é então introduzida durante 30 minutos. A solução é agitada por 25 minutos a esta temperatura e adicionam-se então 257 g de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a uma concentração de 35% durante 30 minutos. A mistura é agitada a 50°C por 2 horas, é arrefecida a 25°C e introduz-se 161,5 g de hidrocloreto de hidroxilamina dissolvidos em 200 ml de água durante 30 minutos. A mistura é mantida sob agitação por 30 minutos e é então adicionada a 1,5 l de água e 1,5 l de diclorometano.

É extraída por duas vezes com 1 l de diclorometano, as fases orgânicas são combinadas e são secas sob sulfato de sódio.

Após filtração e evaporação dos solventes obtém-se 191 g de 2-tienilacetaldoxima cristalina.



Rendimento: 90%

P.F. 92°C

¹H RMN espectro (DMSO-d₆) (300 MHz) δ = 3,68 ppm [2H, d, CH₂ (Z)]; 3,84 ppm [2H, d, CH₂ (E)]; 6,62-6,91 ppm [3H, m, prótons aromáticos]; 7,37 ppm [1H, t, C(H) = N]; 10,71 ppm [1H, s, OH (Z)]; 11,1 ppm [1H, s, OH (E)].

Os seguintes exemplos ilustram a preparação de ticlopidina e de clopidogrel.

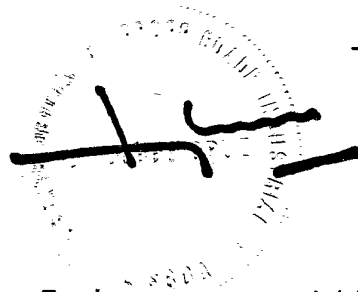
EXEMPLO A

Preparação de hidrocloreto 5-(2-clorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina

a) 2-(2-Tienil)etilamina

Uma autoclave de 300 ml é limpa com azoto antes de ser evacuada e introduzem-se 100 ml de uma solução saturada de isopropanol com amoníaco (11,1 g). 7,5 g de 2-tienilacetaldoxima preparada de acordo com o Exemplo 3 em cima e 0,7 g de catalisador níquel Raney (1 g húmido).

O conjunto é colocado sob uma pressão de 20 bares de hidrogénio (2 x 10⁶ Pa) e a temperatura é aumentada até 50°C durante 20 minutos enquanto a agita



ção da mistura da reacção contínua. Enche-se com o hidrogénio completamente até 20 bares em intervalos regulares conforme se consome até que não seja mais absorvido (aproximadamente 6 horas).

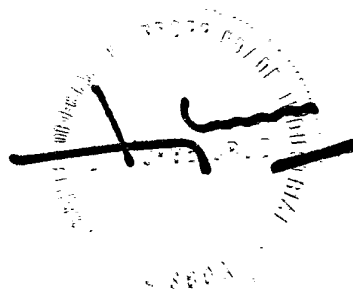
O catalisador é então filtrado é lavado com isopropanol e executa-se uma análise do material de arranque com cromatografia de fase de gás com padronização interna.

2-(2-Tienil)etilamina obtém-se deste modo.

rendimento: 91,5%

b) 2-(2-Tienil)etilamina formimina

Coloca-se 181 g de 2-(2-tienil)etilamina num frasco de fundo redondo de três cabeças de 500 ml adaptado com um termometro, um condensador, um agitador mecânico e um funil de gotejamento. Adicionam-se durante 10 minutos 130 g de uma solução aquosa de formalina numa concentração de 35%. Logo que se inicia a adição da formalina a mistura da reacção toma um aspecto leitoso e a sua temperatura aumenta com regularidade para atingir 90°C. É agitada por 30 minutos antes de se introduzir 300 ml de tolueno e 100 ml de uma solução aquosa de cloreto de sódio a uma concentração de 10%. Após a fase de separação a fase aquosa é extraída de novo por duas vezes com 100 ml de tolueno, e as fases de tolueno são combinadas e lavadas por duas vezes com 100 ml de água saturada com cloreto de sódio.



Depois da evaporação do tolueno obtém-se 198 g de óleo, que cristaliza a 0°C para dar 2-(2-tienil)etilamina formimina num rendimento de 100%.

Pf. = 49°C

¹H RMN espectro (DMSO-d₆) (300 MHz)

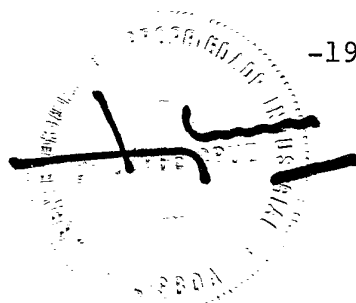
δ = 2,7 - 3,0 (4H, m, CH₂-CH₂); 3,46 (2Hs, s, -N-CH₂-N); 6,8 - 7,2 (3H, m, prótons aromáticos) ppm.

c) 4,5,6,7-Tetrahidrotieno/3,2-c7piridina hidrocloreto

Coloca-se num frasco de fundo redondo adaptado com um agitador mecânico, um condensador e um termómetro, 433 ml de uma solução de ácido clorídrico 6,4 N em N,N-dimetilformamida. A solução é aquecida a 40°C e adiciona-se durante 30 minutos 198,7 g de 2-(2-tienil)etilamina formimina até que a temperatura da mistura da reacção se mantenha entre 45 e 60°C.

Esta última mantém-se sob agitação durante 30 minutos a 60°C e então é arrefecida a 0°C. O precipitado é filtrado e lavado com 300 ml de tolueno e então seco a 60°C sob vácuo, dando um sólido branco.

Deste modo obtém-se 227 g de hidrocloreto 4,5,6,7-tetrahidrotieno /3,2-c7piridina com um rendimento de 93%.



P.f.: 226°C

^1H RMN espectro (DMSO- d_6) (300 MHz)

δ = 3,04-3,35 (4H, m); 4,12 (2H, s); 6,92 (1H, d); 7,46 (1H, d); 9,40 (2H, s) ppm.

Obtém-se 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina executando o correspondente hidrocloreto básico com 60 ml de hidróxido de sódio aquoso e então extraindo por 3 vezes com 70 ml de diclorometano. As fases orgânicas são combinadas e lavadas com 80 ml de água e então concentradas, e produz-se 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina.

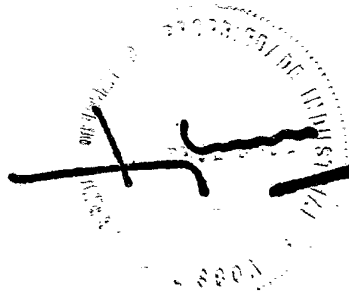
P.E.: 70-75°C (0,5 mm Hg ou 66,5 Pa)

rendimento: 100%

Espectro: RMN (CDCl_3) (300 MHz) δ = 2,10 (1H, s); 2,7-3,2 (4H, m); 3,9 (2H, s); 6,72 (1H, d); 7,06 (1H, d) ppm.

d) Hidrocloreto 5-(2-Clorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina

Coloca-se num frasco de fundo redondo com três cabeças adaptado com um termometro, um condensador e um agitador mecânico 26,1 g de 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina, 80 ml de etanol e 19 g de bicarbonato de sódio.



Adicionam-se então 30,2 g de cloreto de O-clorobenzilo e a mistura é aquecida a cerca de 75-80°C durante 1 hora. A mistura da reacção é evaporada e o residuo é recuperado com 200 ml de éter isopropílico. O 5-(2-clorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina obtido é então adicionado a 100 ml de etanol. Após adição de 20 ml de ácido clorídrico concentrado à solução etanólica aquecendo ao refluxo e arrefecendo a mistura, obtém-se 46,6 g de hidrocloreto 5-(2-clorobenzil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina que cristaliza,

P.F. 210°C

rendimento: 83%

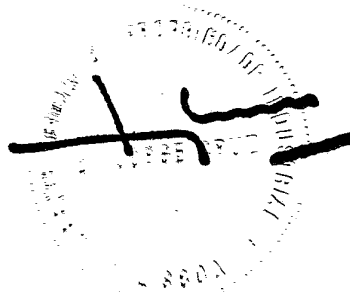
¹H espectro de RMN (CDCl₃) (300 MHz) δ = 3,4-4,9 (8H, m) 6,6 (2H, d); 7,8 (4H, m) ppm.

EXEMPLO B

Preparação de hidrogeno sulfato de L-(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno[3,2-c]piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo dextrorrotatório

a) 1-cloro-(2-clorofenil)acetato de metilo.

Misturam-se 93,3 g (0,5 mol) de ácido 2-cloromandélico puro com 208 g (1 mol) de pentacloreto fosfórico e aquece-se progressivamente. A reacção começa a 60°C e a temperatura sobe a 100°C.



O aquecimento continua por 2 horas entre 120 e 130°C. Quando o movimento do gás de cloreto de hidrogénio parar, a mistura volta à temperatura ambiente, é destilada na bomba de água e então recuperada com 200 ml de metanol.

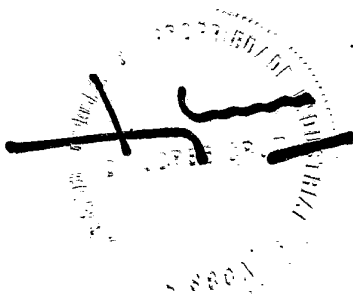
A mistura reflui por 2 horas. A mistura da reacção é concentrada por meio de um evaporador rotatório e é tomada com cloreto de metileno e água. Após a separação de fase e secar sob sulfato de magnésio anidro, o cloreto de metileno é separado por meio de um evaporador rotatório, e isto produz 121 g de éster bruto o qual é destilado entre 80 e 90°C a uma pressão de 0,15 mm Hg (19,95 Pa).

Deste modo obtém-se 54,8 g de metil 1-cloro-(2-clorofenil)acetato, analisado a 90% por HPLC (cromatografia líquida de alta pressão).

produção: 45%.

b) α - (4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo racémico

Introduzem-se 6 g de carbonato de potássio, 7 g de 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina destilada (ou 15 g de carbonato de potássio e 8,8 g de hidrocloreto 4,5,6,7-tetrahidrotieno/3,2-c7piridina recristalizado em 80 ml de solvente, seguido de 12 g de 1-cloro (2-clorofenil)acetato de metilo.



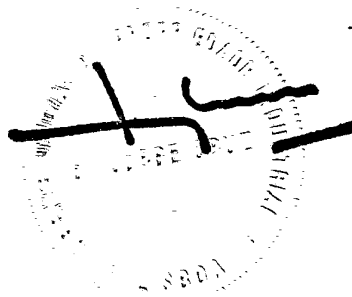
A mistura é mantida sob agitação à temperatura indicada para o tempo indicado. O solvente é removido sob pressão reduzida e decantam-se 50 a 100 ml de água e 100 a 130 ml de acetato de etilo para o resíduo. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é retirada com 30 a 50 ml de acetato de etilo.

As fases orgânicas são combinadas, são lavadas com água e são arrefecidas num banho a -10°C . A mistura de 20 g de gelo e 10 ml de ácido clorídrico concentrado é então introduzida na mistura. O produto final precipita. Após uma hora é filtrado e seco.

Deste modo obtém-se α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo racémico.

P.f.: $130-140^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/isopropanol).

Obtiveram-se as seguintes produções, dependendo dos solventes, temperatura e tempo de reacção em baixo:

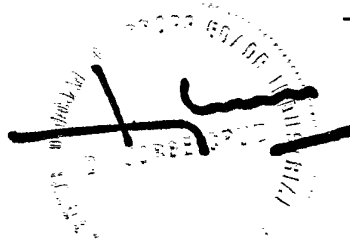


Solvente	Temperatura (°C)	Tempo reacção(h)	produção (%)
Tetrahidrofurano	65	20	80
Acetato de etilo	77	20	81
Éter isopropílico	65	20	79
N,N-Dimetilformamida	75	3	69

C) Sal de ácido 1-10-Canforssulfónico de α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno-3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo

Dissolvem-se 32 g (0,0994 g de α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno-3,2-c7piridil) (2-clorofenil) acetato de metilo racémico em 150 ml de acetona. Adicionam-se 9,95 g (0,0397 mol) de ácido monohidratado 10-canforssulfónico levorotatório. A mistura homogênea é deixada à temperatura ambiente. Após 48 horas aparecem alguns cristais. A mistura da reacção é concentrada e 50 ml e deixada à temperatura ambiente por 48 horas. Os cristais obtidos são filtrados, lavados com acetona e secos (produção: 55% baseado no racémico de arranque).

Os cristais assim obtidos são redissolvidos num mínimo volume de acetona fervente (50 ml) e então, após arrefecimento, são filtrados, lavados com acetona e secos.



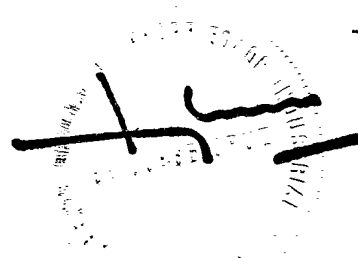
O sal de ácido 1-10-canfossulfônico de α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo, obtém-se deste modo.

P.F.: 165°C

α _D²⁰ = + 24,75° (c = 1,68 g/100 ml; metanol)

d) α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil) acetato de metilo dextrorotatório.

Adicionam-se 800 ml de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio a uma suspensão de 200 g de sal de ácido 1-10-canfossulfônico de α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil) acetato de metilo em 800 ml de diclorometano. Após agitação, a fase orgânica é separada e seca sob sulfato de sódio e o solvente é removido sob pressão reduzida para obter α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil) acetato de metilo em 800 ml de diclorometano. Após agitação, a fase orgânica é separada e seca sob sulfato de sódio e o solvente é removido sob pressão reduzida para obter α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo dextrorotatório na forma de um óleo incolor.



e) Hidrogeno sulfato α -(4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo dextrorotatório.

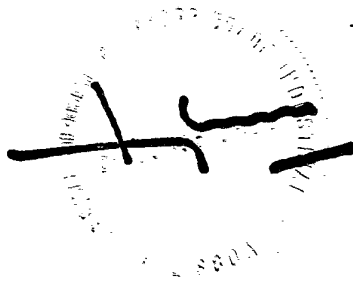
O residuo obtido em cima é dissolvido em 500 ml de acetona em gelo e 20,7 ml de ácido sulfurico concentrado (93,64%; d = 1,83) adicionam-se gota a gota.

O precipitado que aparece é isolado por filtração, é lavado com 1000 ml de acetona e então é seco num forno de vácuo a 50°C.

Obtém-se deste modo 139 g de hidrogeno sulfato α (4,5,6,7-tetrahidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil) acetato de metilo dextrorotatório na forma de cristais brancos.

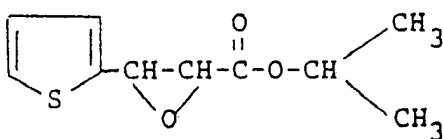
P.f.: 184°C

$\alpha_D^{20} = + 55,1^\circ$ (c = 1,891 g/100 ml; metanol).



REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de 2-tienilglicidato de isopropilo de fórmula:

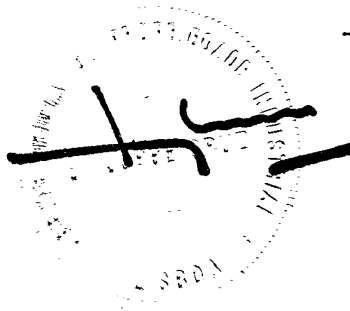


caracterizado por se fazer reagir 2-tienilcarboxaldeido com um haloacetato de isopropilo em isopropanol à temperatura ambiente, na presença de um isopropilato de metal alcalino de modo a produzir-se o composto desejado.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o haloacetato de isopropilo ser o cloroacetato de isopropilo e o isopropilato de metal alcalino ser isopropilato de sódio.

3ª. - Processo para a preparação de 2-tienilacetaldoxima, caracterizado por,

a) se saponificar 2-tienilglicidato de isopropilo com um hidróxido de metal alcalino a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura da reacção, para obter o correspondente glicidato de metal



alcalino.

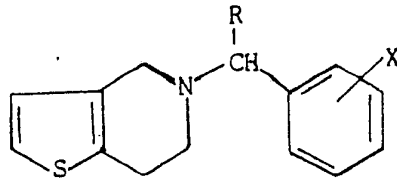
b) se tratar este glicidato de metal alcalino, após ser ou não isolado do seu meio de preparação, com uma solução aquosa de um sal de hidroxilamina, tendo a reacção lugar à temperatura ambiente, de modo a produzir uma reacção de descarboxilação, o composto desejado.

4a. - Processo para a preparação de 2-tienilacetaldoxima, caracterizado por:

a) se fazer reagir 2-tienilcarboxialdeido em isopropanol e à temperatura ambiente para obter, temporariamente e sem isolamento, 2-tienilglicidato de isopropilo,

b) se saponificar o glicidato obtido com um hidróxido de metal alcalino e a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura, e em seguida se a tratar à temperatura ambiente com uma solução aquosa de um sal de hidroxilamina, de modo a produzir-se após uma reacção de descarboxilação o composto desejado.

5a. - Processo para a preparação de tieno/3,2-c7piridina derivados de fórmula geral:



Ia

e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis no qual

R indica hidrogénio ou um radical $\overset{\text{O}}{\parallel}$ -C-OR₁ no qual R₁ indica um radical C₁-C₄ alquilo e X indica hidrogénio ou um átomo de halogéneo caracterizado por:

a) se fazer reagir 2-tienilcarboxialdeido em isopropanol e à temperatura ambiente para obter, temporariamente e sem isolamento, 2-tienilglicidato de isopropilo,

b) se saponificar o glicidato obtido com um hidróxido de metal alcalino e a uma temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura, e em seguida se tratar à temperatura ambiente com uma solução aquosa de um sal de hidroxilamina, de modo a produzir-se após uma reacção de descarboxilação a 2-tienilacetaldoxima,

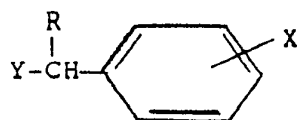
c) se hidrogenar esta oxima à pressão do hidrogénio entre 10⁵ e 10⁷ Pa, a uma temperatura entre 20 e 100°C e na presença de um agente básico e de um catalisador metálico, para obter 2-(2-tienil)etilamina,



d) se fazer reagir o derivado etilamina obtido com formaldeído ou para formaldeído, sendo a reacção levada a cabo por aquecimento a uma temperatura de 70 a 90°C para obter 2-(2-tienil)etilamina-forminina,

e) se fazer reagir o composto assim formado reage com um ácido e a uma temperatura entre 40 e 60°C para obter um sal de 4,5,6,7-tetra-hidrotieno/[3,2-c]piridina o qual é opcionalmente tratado com um agente básico para regenerar o derivado tieno [3,2-c]piridina na forma básica,

f) se fazer reagir 4,5,6,7-tetra-hidrotieno/[3,2-c]piridina na forma de base ou sal, na presença de um aceitador de ácidos e opcionalmente sob condições de transferência de fase, com um composto de fórmula geral:



II

no qual R e X têm o mesmo significado anterior e Y indica um átomo, halogéneo tal como cloro ou bromo ou um grupo C₁-C₄ alquilsulfonato ou C₆-C₁₀ arilsulfonato, tendo a reacção lugar a uma temperatura de 60 a 90°C para obter o desejado derivado tieno [3,2-c]piridina na forma básica o qual, quando R é diferente de hidrogénio, pode ser separado nos seus enantiómeros na forma básica, sendo então o derivado básico obtido, se necessário convertido num sal



farmaceuticamente aceitável por reacção com um ácido orgânico ou inorgânico apropriado.

6ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 3 a 5, caracterizado por o hidróxido de metal alcalino ser hidróxido de sódio ou potássio e sal de hidroxilamina ser o hidrocloreto ou o sulfato.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por X indicar cloro e R indica hidrogénio ou um radical metoxicarbonilo.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar a 5-(2-clorobenzil)-4,5,6,7-tetra-hidrotieno/3,2-c7piridina.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se preparar o enantiómero dextrorrotatório de α -(4,5,6,7-tetra-hidro-5-tieno/3,2-c7piridil) (2-clorofenil)acetato de metilo.

Lisboa, 2 de Julho de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3ª
1200 LISBOA