



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	57211	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	30 MAR. 1984	

8601216

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Int. Cl. ³ C07D 513/04	

54 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparación de ciclotienotiadiazinonas"

71 SOLICITANTE (S)
Consejo Superior Investigaciones Científicas

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Serrano, 117-Madrid"6

72 INVENTOR (ES)
Pilar Goya Laza, Jaime Lissavetzky Díez, Isabel Rozas Hernando y Manfred Stud Schlüter

73 TITULAR (ES)
Consejo Superior Investigaciones Científicas

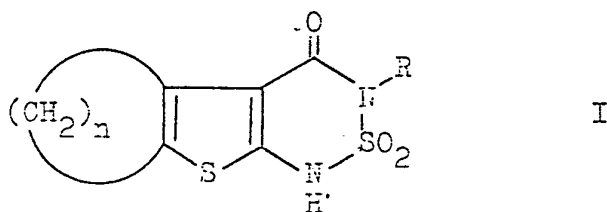
74 REPRESENTANTE
Ma. Lourdes Ruiz Arbeloa

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de dióxidos de ciclotienotiadiazinonas. Este tipo de compuestos son de interés ya que algunos dióxidos de ciclotiadiazinonas han mostrado actividad como analgésicos, antipiréticos y reguladores del crecimiento de las plantas por ejemplo, como modificadores de la morfología de las mismas o herbicidas.

En particular, la presente invención se refiere al procedimiento para preparar compuestos de fórmula general (I)

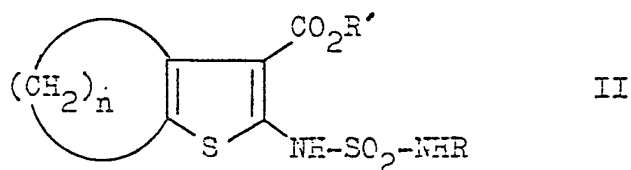
10



15

donde R representa hidrógeno o alquilo y n puede valer 3, 4 ó 5; y que supone la ciclación de un sulfamoil alquiloxicarbonil tiofeno de fórmula general (II).

20

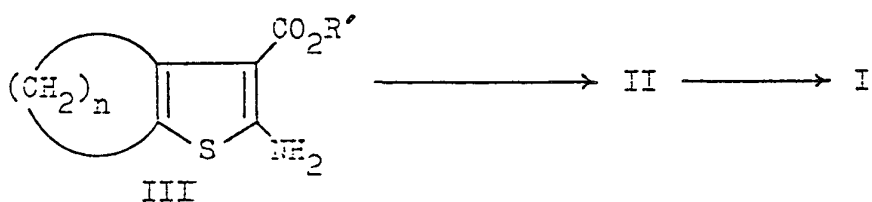


25

donde R' representa alquilo y R y n tienen los valores antes indicados.

El procedimiento al que se refiere esta invención se caracteriza por la siguiente secuencia ordenada de reacciones:

30



donde n y R' tienen los significados dados anteriormente, y que supone las siguientes etapas:

5 1) Reacción de los compuestos de fórmula general III con un cloruro de sulfamoilo en benceno o tolueno, calentando a 60°C o a ebullición, según el cloruro de sulfamoilo utilizado, para dar lugar a los compuestos de fórmula general II.

10 2) Ciclación de los compuestos tipo II. Esta etapa supone, bien el tratamiento de compuestos de fórmula general II (R' = Bu^t, R = Prⁱ) con un catalizador ácido, que consiste en una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético en relación 1:1, para la obtención de los compuestos ciclados de tipo I (R = Prⁱ); o bien el tratamiento de compuestos de fórmula general II (R' = Et, R = H), sin aislar de la etapa 1, con una disolución básica, como por ejemplo hidróxido sódico al 25%, y
15 posterior acidificación de la fase acuosa con ácido clorhídrico, para dar lugar a los compuestos de fórmula general I (R = H).

20 Se entiende que cada una de esta serie de etapas de reacción, que llevadas a cabo de la forma expuesta constituyen la esencialidad de la invención, pueden realizarse utilizando disolventes, reactivos y condiciones experimentales muy distintas; por lo cual, cualquier modificación lógica de dichos factores debe considerarse incluida en la esencialidad de la invención.

25 Por tanto, los ejemplos ilustrativos del procedimiento a que se refiere esta invención y que se dan a continuación, no deben considerarse como limitativos de la misma.

Ejemplo 1

30 Preparación de 2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-tercbutoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [b] tiofeno (II n=3, R' = Bu^t, R = Prⁱ)

Se hicieron reaccionar 3,8 g (0,016 mol) de 2-amino-3-tercbutoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [b] tiofeno con 2,5 g (0,016 mol) de cloruro de isopropilsulfamoilo en benceno calentando a reflujo durante tres horas. Se eliminó el disolven-

te a vacío y el bruto de reacción se purificó en una columna de gel de sílice (con cloroformo como eluyente) obteniéndose así el producto buscado que se recristalizó de hexano. Ver tabla 1.

Ejemplos 2 a 4

5 Preparación de derivados de fórmula general II ($R=Pr^i$)

Utilizando condiciones experimentales similares a las que se describen en el ejemplo 1 se obtienen los productos indicados en la Tabla 1.

Ejemplo 5

10 Preparación de 2-[[[(amino)sulfonyl]amino]-3-etoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo.[b]thiophene (II, $n=4$, $R'=Et$, $R=H$)

15 Se hicieron reaccionar 3,3 g (0,015 mol) de 2-amino-3-etoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [b] thiophene con 2 g (0,015 mol) de cloruro de sulfamoilo en benceno, calentando a 60°C. Al enfriar la mezcla de reacción apareció un precipitado que se filtró y recristalizó de benceno obteniéndose así el producto buscado. Ver Tabla 1.

Ejemplo 6

20 Preparación del 2,2-dióxido de 3-isopropil-1,5,6,7-tetrahydrocyclopenta [b]thiophene [2,3-c][1,2,6]thiadiazin-4 (3H)-one (I, $n=3$, $R=Pr^i$)

25 A 0,77 g (0,0021 mol) de 2-[[[(isopropyl)amino]sulfonyl]amino]-3-tercbutoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-cyclopenta [b] thiophene, se añadieron 3,5 ml de ácido trifluoroacético y 3,5 ml de anhídrido trifluoroacético y se dejaron agitando a temperatura ambiente durante veinte minutos. Se eliminaron los reactivos a presión reducida quedando un sólido que se lavó con benceno y se recristalizó de tetracloruro de carbono. Ver Tabla 2.

30 Ejemplos 7 y 8

Utilizando condiciones experimentales similares a las que se describen en el ejemplo 6 se obtienen los productos indicados en la Tabla 2.

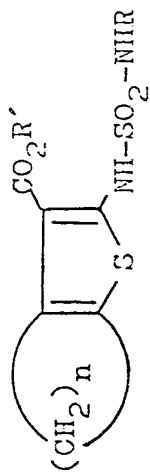
Ejemplo 9

Preparación del 2,2-dióxido de 5,6,7,8-tetrahidro-1H-benzo [b] tieno [2,3-c][1,2,6] tiadiazin 4(3H)-ona (I, n=4, R=H)

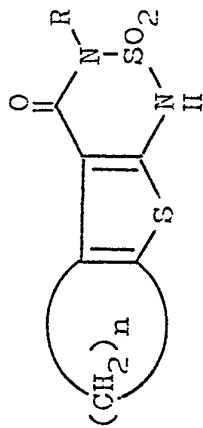
5 Se trataron 0,9 g (0,003 mol) de 2-[[(amino)sulfo-
nil]amino]-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno,
disuelto en benceno, con una disolución de hidróxido sódico al
25% a temperatura ambiente. La fase acuosa se aciduló con áci-
do clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. Se eliminó
10 el acetato de etilo a vacío obteniéndose un sólido que se re-
cristalizó de agua/etanol. Ver Tabla 2.

15





Ej nº	n	R'	R	P. f. (°C) (Disolvente de cristalización)	Análisis Elemental (%)			
					Calculado	Encontrado	C	H
1	2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-terc-butoxicarbonil-5,6-didro-4H-ciclopenta [b] tiofeno.	3	Bu ^t Pr ⁱ	108-109 (hexano)	50.00	6.67	7.78	17.78
					50.42	7.11	7.78	18.22
2	2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenczo [b] tiofeno.	4	Et Pr ⁱ	94-96 (metanol/agua)	48.55	6.35	8.09	18.49
					48.76	6.31	8.04	18.93
3	2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-terc-butoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenczo [b] tiofeno.	4	Bu ^t Pr ⁱ	111-112 (hexano)	51.33	6.95	7.48	17.11
					51.33	6.51	7.93	17.55
4	2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b] tiofeno	5	Bu ^t Pr ⁱ	105-106 (hexano)	52.57	7.21	7.21	16.49
					52.64	7.61	7.65	16.06
5	2-[[[(isopropil)amino] sulfonil]amino]-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenczo [b] tiofeno	4	Et H	101-102 (benceno)	43.42	5.26	9.21	21.05
					43.58	5.54	9.46	21.47



I

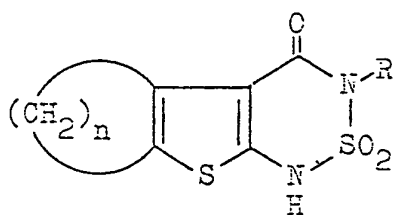
Tabla 2

Ej nº	n	R	P. f. (°C)	(Disolvente de cristalización)	Análisis Elemental (%)			
					C	H	N	
6	3	Pr ⁱ	165-166	(tetracloruro de carbono)	Calculado 46.15 Encontrado 45.69	4.89 5.02	9.79 9.51	22.38 22.39
7	4	Pr ⁱ	141-143	(benceno)	Calculado 48.00 Encontrado 48.39	5.33 5.40	9.33 9.70	21.33 20.92
8	5	Pr ⁱ	132-134	(tetracloruro de carbono)	Calculado 49.68 Encontrado 49.23	5.73 5.98	8.92 8.84	20.38 19.94
9	4	H	179-181	(agua/etanol)	Calculado 41.86 Encontrado 41.75	3.90 4.01	10.85 10.66	24.88 25.15

REIVINDICACIONES

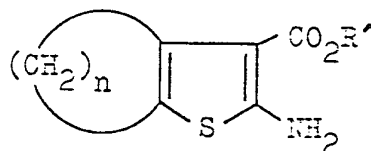
Se reivindica como de nueva y propia invención, la propiedad y explotación exclusiva de:

1) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CICLOTIENO-TIADIAZINONAS de fórmula general (I)



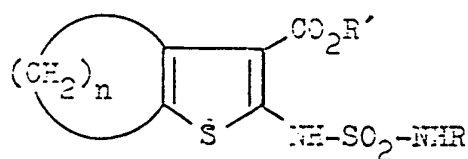
I

en la que R representa alquilo y n puede valer 3, 4 ó 5; caracterizado porque un tiofeno de fórmula general (III)



III

en la que R' representa alquilo y n tiene el significado dado anteriormente, se trata con un cloruro de sulfamoilo en benceno o tolueno calentando a 60°C o a ebullición, según el cloruro de sulfamoilo empleado, para transformarlo en un sulfamoil alquiloxicarbonil tiofeno de fórmula general (II)



II

donde R, R' y n tienen los significados antes indicados, que por tratamiento con un catalizador ácido, compuesto por una mezcla 1:1 de ácido y anhídrido trifluoroacético, a temperatura ambiente, o bien, por tratamiento en medio básico, en disolución de hidróxido sódico al 25%, también a temperatura ambiente, da lugar a compuestos de fórmula general I, manteniendo la significación antes indicada de R y n.

2) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 2-amino-3-tercbutoxicarbonil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta [b] tiofeno como material de partida.

3) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 2-amino-3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno como material de partida.

4) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 2-amino-3-tercbutoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno como material de partida.

5) Un procedimiento según reivindicación 1 caracterizado por usar 2-amino-3-tercbutoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b] tiofeno como material de partida.

6) Un procedimiento según reivindicación 1 en el que el cloruro empleado es el cloruro de sulfamoilo.

7) Un procedimiento según reivindicación 1 en el que el cloruro empleado es el cloruro de isopropilsulfamoilo.

8) Un procedimiento según reivindicación 1 en el que la ciclación se lleva a cabo mediante un catalizador ácido compuesto por una mezcla de ácido y anhídrido trifluoroacético en proporción 1:1, a temperatura ambiente.

9) Un procedimiento según reivindicación 1 en el que la ciclación se lleva a cabo en hidróxido sódico al 25%, a temperatura ambiente.

10) PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CICLOTIENO-
TIADIAZINONAS tal y como se describe en el cuerpo de esta me-
moria y reivindicaciones que consta de 9 páginas escritas por
una sola cara.

5

Madrid 30 MAR. 1984

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "A. Ruiz", is written above a horizontal line.