

Nouvelles synthèses de thiéno[3,2-c]- et thiéno[2,3-c]pyridines

J. P. Maffrand et F. Eloy

PARCOR Département Recherche et Développement, 195 route d'Espagne, 31300 Toulouse, France

Reçu le 19 février 1976

Les auteurs décrivent une nouvelle méthode de synthèse des thiéno[2,3-c]- et [3,2-c]pyridines et de quelques dérivés tétrahydrogénés, basée sur des modifications de la réaction de Pomeranz-Fritsch de formation des isoquinoléines.

J. Heterocyclic Chem., 13, 1347 (1976).*Monsieur:*

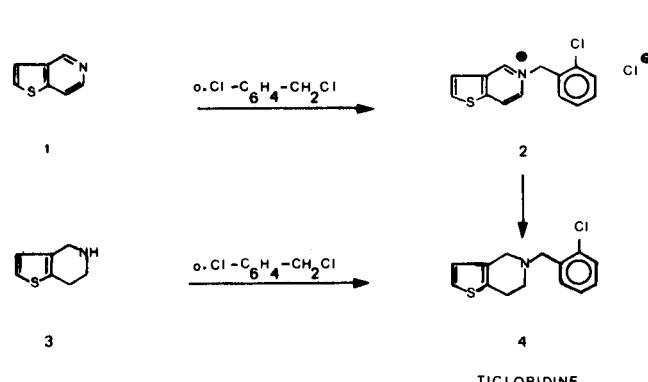
La plupart des travaux sur les thiénoypyridines mentionnés dans la revue de Schneller (1) publiée en 1972, ont souvent pour objet de comparer leurs modes de synthèse et leur comportement chimique à ceux des quinoléines et des isoquinoléines.

En particulier, les thiéno[2,3-c]- et les thiéno[3,2-c]-pyridines sont considérées comme des bioisostères des dérivés de l'isoquinoléine dont la structure apparaît dans un nombre important de médicaments et d'alcaloïdes naturels.

Après avoir préparé des thiénoypyridines comme analogues des isoquinoléines actives (2), nous avons étendu nos recherches à la synthèse de dérivés *N*-benzylés de tétrahydro thiénoypyridines (3) dont certains se sont montrés de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (4). Parmi ceux-ci, la Ticlopidine 4 a été sélectionnée en vue d'évaluer en clinique ses propriétés thérapeutiques (5).

Sa synthèse a été effectuée à partir de la thiéno[3,2-c]pyridine (1) ou de son dérivé tétrahydrogéné 3 selon le schéma I.

SCHEMA I



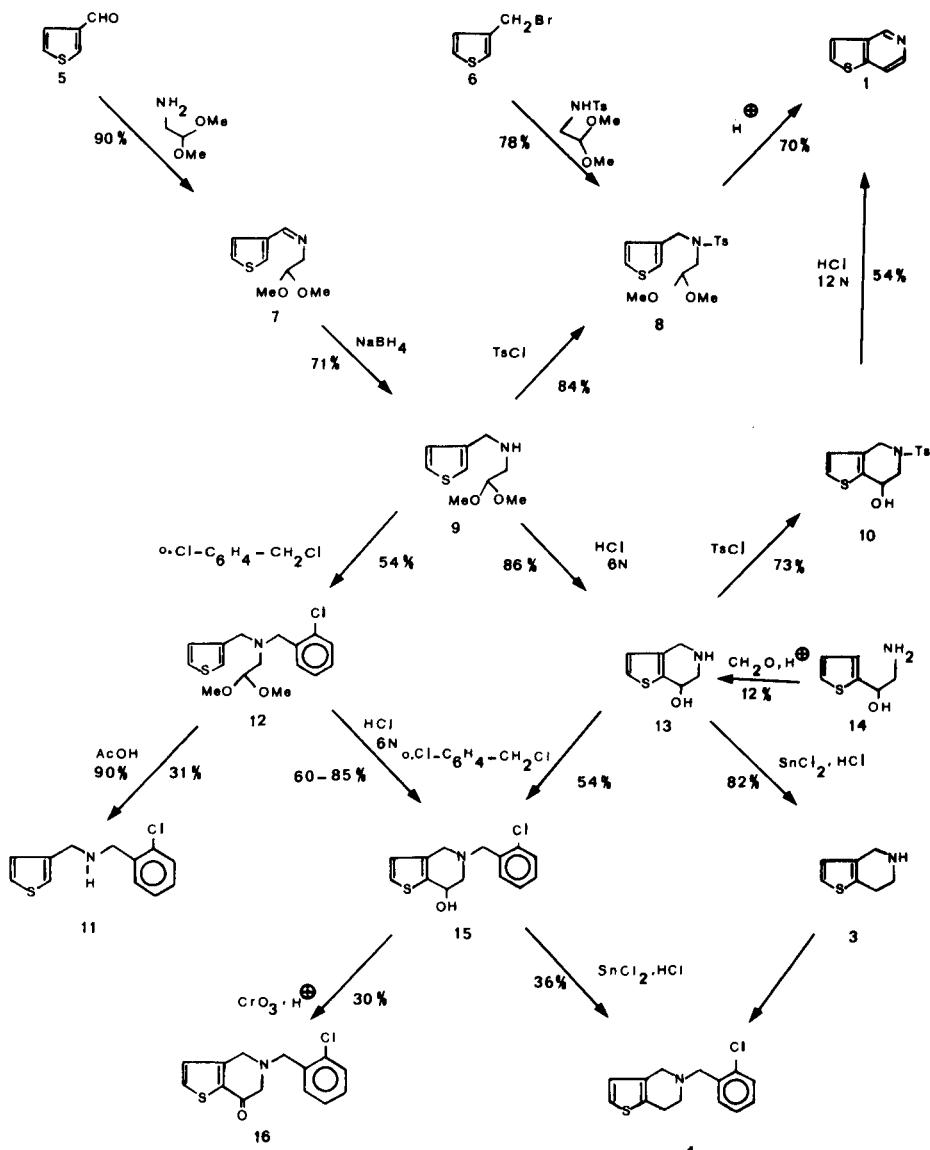
Mais comme les méthodes de préparation connues (6-10) des intermédiaires 1 et 3 sont difficilement applicables à leur production en grandes quantités, il a fallu rechercher des voies d'accès différentes. Le but de cette publication est de présenter un nouveau procédé de synthèse de la Ticlopidine, de ses analogues, de ses précurseurs et de ses isomères, inspiré des modifications que Jackson (11) et Bobbitt (12) ont apportées à la synthèse générale des isoquinoléines selon Pomeranz-Fritsch (13).

La base de Schiff 7 ($E_{b0,1} = 86-92^\circ$) obtenue par action du diméthylacétal de l'aminoacétaldéhyde sur le thiénaldéhyde-3 (5) est réduite en amine 9 ($E_{b0,1} = 87-105^\circ$) par le borohydrure de sodium (schéma II). Par agitation à température ambiante, dans l'acide chlorhydrique 6*N*, 9 conduit au dérivé cyclisé 13 (chlorhydrate, $F = 200-205^\circ$) qui, à son tour, est transformé en tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine (3) par réduction au chlorure stannieux, alors que tous les essais d'hydrogénéation catalytique ont échoué. Le paratoluènesulfonamide 8 ($F = 76^\circ$) issu de l'amine 9 ou du bromométhyl-3 thiophène (6) conduit à la thiéno[3,2-c]pyridine (1) par chauffage à reflux dans un mélange acide chlorhydrique 12*N*-Dioxane. On peut également obtenir 1 en traitant dans les mêmes conditions le sulfonamide 10 ($F = 120^\circ$) issu de l'amine 13; cette dernière peut être aussi préparée par réaction de Pictet-Spengler (14) sur le (thiényl-2)-2 éthanol (14) (15).

L'amine 9 est transformée en dérivé *N*-chlorobenzylé 12 dont la cyclisation en milieu chlorhydrique à température ambiante fournit le composé 15 (chlorhydrate, $F = 195-215^\circ$) également obtenu par aralcoylation de l'aminool 13. Cet intermédiaire 15 peut être réduit en Ticlopidine ou oxydé (réactif de Jones) en aminocétone 16 (chlorhydrate, $F = 194^\circ$).

Enfin, nous avons trouvé que le chauffage du dérivé 12 dans l'acide acétique à 90% conduit à l'amine 11

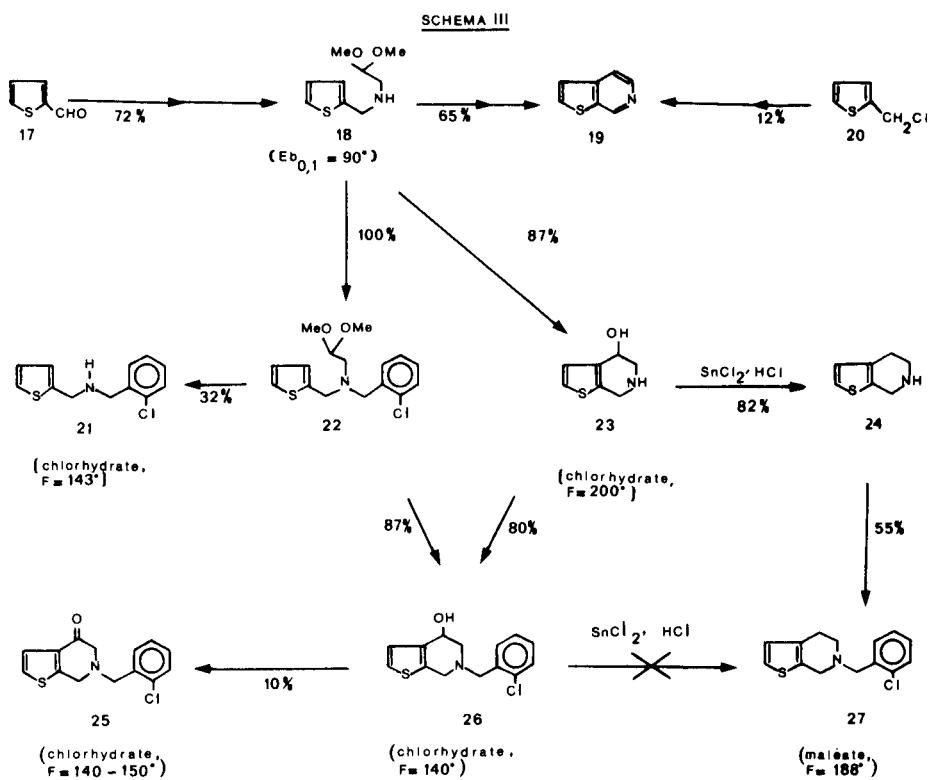
SCHEMA II



(fumarate, F = 201°). Une étude est en cours pour tenter d'expliquer la différence de comportement des composés **12** et **22** selon la nature et la température du milieu acide auquel on les soumet. Un travail analogue réalisé à partir du chlorométhyl-2 thiophène (**20**) ou du thiénaldéhyde-2 (**17**) a conduit à la thiéno[2,3-*c*]-pyridine et à plusieurs de ses dérivés (schéma III).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) S. W. Schneller, *Int. J. Sulfur Chem.*, B, **7**, 309, (1972).
- (2) F. Eloy et A. Deryckere, *Chim. Ther.*, **4**, 466, (1969).
- (3) J. P. Maffrand et F. Eloy, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 483, (1974).
- (4) M. Podesta, D. Aubert et J. C. Ferrand, *ibid.*, **9**, 487,
- (5) J. J. Thebault, C. E. Blatrix, J. F. Blanchard et E. A. Panak, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **18**, 485, (1975).
- (6) W. Herz et L. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5122, (1953).
- (7) C. Hansch, W. Charpentier et J. Todd, *J. Org. Chem.*, **23**, 1924, (1958).
- (8) L. H. Klemm, C. E. Klopfenstein, R. Zell, D. R. McCoy et R. A. Klemm, *ibid.*, **34**, 347, (1969).
- (9) F. Eloy et A. Deryckere, *Bell. Soc. Chem. Belges*, **79**, 301, (1970).
- (10) S. Gronowitz et E. Sandberg, *Ark. Kemi*, **32**, 217, (1970).
- (11) A. J. Birch, A. M. Jackson et P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **218**, (1974).
- (12) J. M. Bobbitt, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **15**, 99, (1973).
- (13) W. J. Gensler, *Organic Reactions*, Vol. VI, J. Wiley, New York, 1951, p. 191.



English Summary.

(14) W. W. Whaley et T. R. Govindachari, *ibid.*, Vol. VI, J. Wiley, New York, 1951, p. 151.

(15) C. F. Huebner, P. A. Diassi et C. R. Scholz, *J. Org. Chem.*, **18**, 21, (1953).

A new method for the synthesis of thieno[2,3-*c*]- and [3,2-*c*]-pyridines and of their tetrahydro derivatives is described. The process is based on some modifications of the Pomeranz-Fritsch reaction leading to isoquinolines.