

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

OMTRYK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 161323 B

(21) Patentansøgning nr.: 5555/80

(22) Indleveringsdag: 29 dec 1980

(24) Løbedag: 15 jan 1973

(41) Alm. tilgængelig: 29 dec 1980

(44) Fremlagt: 24 jun 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 0224/73

(30) Prioritet: 24 jan 1972 CH 985/72

(51) Int.Cl.⁵

C 07 D 409/08

/(C 07 D 409/08

C 07 D 211:00

C 07 D 333:00)

(71) Ansøger: *Sandoz A.G.; Postfach; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Jean-Pierre *Bourquin; CH, Gustav *Schwarb; CH, Erwin *Waldvogel; CH

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

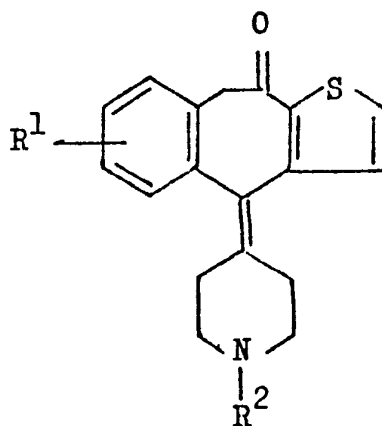
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(1-substituerede-4-piperidyliden)-4H-benzo(4,5)cyclohepta(1,2-b)thiophen-10(9H)-onderivater

(56) Fremdragne publikationer

DK freml.skrift nr. 134404

DK 161323 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 4-(1-substituerede-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-onderivater med den almene formel I



I

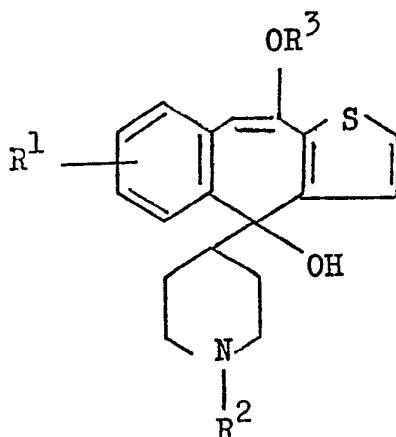
hvor R^1 betegner hydrogen eller i 6- eller 7-stillingen siddende halogen eller lavere alkoxy, og R^2 betegner lavere alkyl, eller syre-additionssalte deraf.

10 Såfremt R^1 er halogen, er dette især chlor eller brom, fortrinsvis chlor.

Såfremt R^1 er en lavere alkoxygruppe, kan denne indeholde 1-4 carbonatomer, og er især methoxy.

15 Symbolet R^2 betegner lavere alkyl med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis methyl.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at enolettergruppen af en forbindelse med formelen VII,



VII

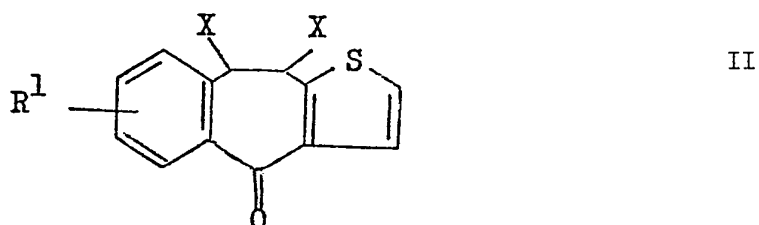
hvor R_1 og R_2 har de ovenfor i forbindelsen med formel I anførte betydninger, og

R_3 betegner lavere alkyl,

hydrolyseres, og at den tertiære alkoholgruppe dehydratiseres ved
 5 behandling med stærke syrer, hvorefter den dannede forbindelse med
 formel I isoleres i form af en base eller i form af et syreaddi-
 tionssalt heraf.

Forbindelserne med formel VII er hidtil ukendte og vindes ved, at
 man omsætter forbindelser med den almene formel II

10

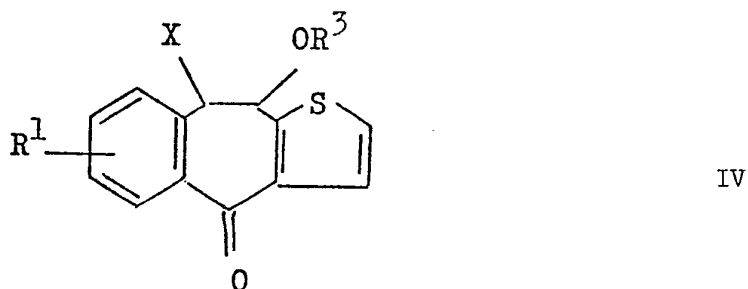


hvor R^1 har den ovenfor anførte betydning, og X betegner chlor eller
 brom, med alkanoler med den almene formel III

15



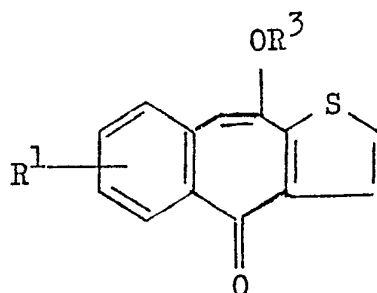
hvor R^3 betegner lavere alkyl, og derefter omdanner de vundne for-
 bindelser med formel IV



20

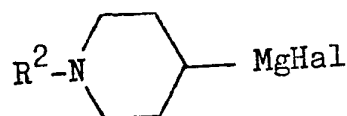
hvor R^1 , R^3 og X har de ovenfor anførte betydninger, ved HX-fraspalt-
 ning, hvor X har den ovenfor anførte betydning, til forbindelser med
 den almene formel V

3



V

- 5 hvor R³ og R¹ har de ovenfor anførte betydninger, og derefter om-
sætter forbindelserne med formlen V under Grignard-reaktionsbetingel-
ser med forbindelser med den almene formel VI



VI

- 10 hvor R² har den ovenfor anførte betydning, og Hal betegner chlor,
brom eller iod, til dannelse af forbindelser med den almene formel
VII.

R³ betegner i formlerne III, IV og V lavere alkyl med 1-4 carbonato-
mer, fortrinsvis methyl.

- 15 Fremgangsmåden, ved hvilken forbindelserne med formlen I syntetiseres
i udmærkede udbytter, beskrives nedenfor i enkeltheder.

Til indføring af ethergruppen i forbindelserne med formlen II omsæt-
tes disse med forbindelserne med formlen III, hensigtsmæssigt under
opvarmning, fortrinsvis under tilbagesvalingstemperatur.

- 20 Ved omsætningen dannes som eneste reaktionsprodukt forbindelser med
formlen IV: Ethergruppen indføres overraskende nok praktisk taget
kvantitativt i 10-stillingen i tricyclen.

- Ved omdannelse af forbindelserne med formlen IV til enoletterne med
formlen V fraspaltes syren HX under alkaliske betingelser, fx ved
25 behandling af forbindelserne med formlen IV med en opløsning af

kaliumhydroxid i et under de herskende betingelserne inert organisk opløsningsmiddel såsom methanol.

Indføringen af en tert.alkoholfunktion i keto-enoletheren med formelen V er i princippet en Grignard-reaktion og kan foretages under
5 de for fremstillingen af denne type forbindelser analoge betingelser.

Til den praktiske udførelse af dette fremgangsmådetrin gås der fx frem på den måde, at en opløsning af en forbindelse med formelen V i et egnet organisk opløsningsmiddel dryppes til en opløsning af en forbindelse med formlen VI i et egnet organisk opløsningsmiddel,
10 hvorefter reaktionsproduktet lades henstå i nogen tid ved stuetemperatur og derefter eventuelt opvarmes, hvorefter forbindelserne med formlen VII isoleres fra opløsningen på i og for sig kendt måde og oprenses.

Ved omsætningen af forbindelser med formlen VII til forbindelser med
15 formlen I kan både hydrolysen af enolethergruppen og vandfraspaltningen udføres ved hjælp af vandige syrer.

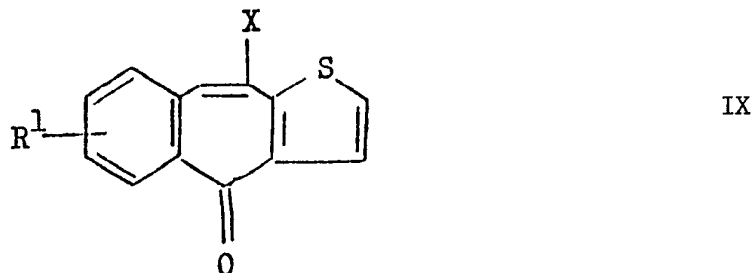
Ved behandling af forbindelserne med formlen VII med stærke syrer, fx mineralsyrer såsom svovlsyre, saltsyre, brombrintesyre og phosphorsyre eller ved hjælp af stærke organiske syrer såsom trifluoreddikesyre, trichloreddikesyre eller aliphatiske eller aromatiske sulfon-
20 syrer, dannes straks den ønskede slutforbindelse med formlen I.

Forbindelserne med formlen I, som er kendt fra DK-fremlæggesesskrift nr. 134404, udmærker sig ved histaminolytiske egenskaber, som det fremgår af resultaterne i histamin-toxicitetsforsøg på marsvin, og de
25 kan på grund af disse egenskaber anvendes ved allergiske lidelser af forskellig oprindelse. Den histaminolytiske virkning hos disse forbindelser er specifik, da der ved hjælp af serotonin-toxicitetsforsøg og acetylcholin-toxicitetsforsøg på marsvin ikke kunne fastslås signifikante serotoninantagonistiske og anticholinerge egenskaber.

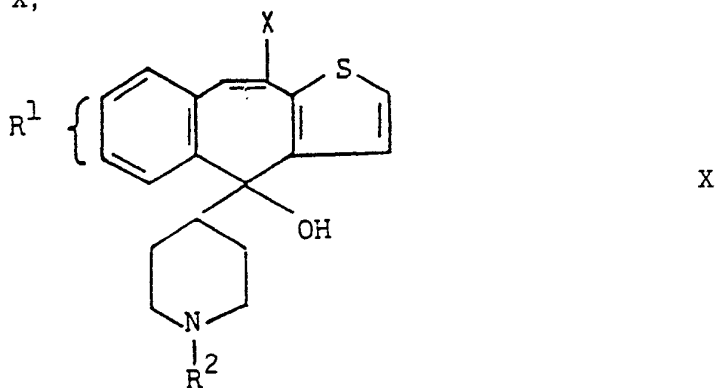
30 Særlig interessante repræsentanter for denne forbindelsesklasse er 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-

10(9H)-on, 6-chlor- og 7-chlor-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on.

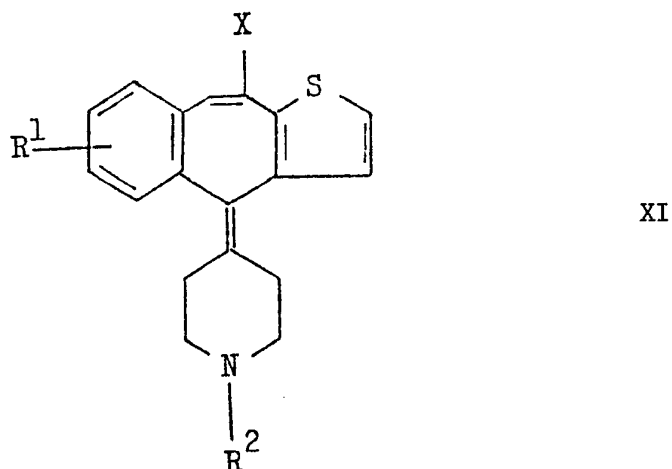
Ved en fra DK-fremlæggesesskrift nr. 134404 kendt fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formel I omsættes forbindelser med
5 formel VI med forbindelser med den almene formel IX



hvor R¹ og X har de ovenfor anførte betydninger, de vundne reaktions-
10 produkter med formel X,

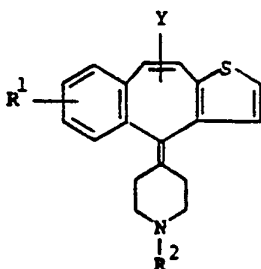


hvor R¹, R² og X har de ovenfor anførte betydninger,
15 omdannes til forbindelser med den almene formel XI



hvor R¹, R² og X har de ovenfor anførte betydninger, forbindelserne

med formelen XI omsættes med kaliumalkoholater til dannelse af forbindelser med den almene formel XII



XII

5

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, og Y betegner alkoxy, denne forbindelse hydrolyseres, og den vundne blanding af 9-ketoner og 10-ketoner (2:1) adskilles. Denne adskillelse af isomere ketoner foretages ved fraktioneret krystallisation af deres fumarater.

10

Det kritiske trin ved den kendte fremgangsmåde er omsætningen af forbindelserne med formelen XI med alkoholater, som intermediært forløber over en tredobbeltbinding, hvorved der hovedsagelig dannes 9-enoletter, udover en mindre andel af de ønskede 10-enoletter.

15 Denne type bireaktioner kan ikke konstateres ved anvendelse af forbindelserne med formlerne IV og V til fremstilling af forbindelserne med formelen I.

Især forløber Grignard-reaktionen mellem forbindelserne med formelen V og forbindelserne med formelen VI glat og giver mindre anledning til
20 bireaktioner end den tilsvarende omsætning af forbindelserne med formelen VI med forbindelserne med formelen IX ifølge fremgangsmåden i DK-fremlæggeskrift nr. 134404.

Totaludbyttet af forbindelser med formelen I ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen (ud fra forbindelser med formelen II og hvor forbindelsen
25 med formelen V anvendes som mellemprodukt ved fremstilling af forbindelser med formelen VII), ligger på 45-60%. Totaludbyttet af forbindelser med formelen I (ud fra forbindelser med formelen II) ved den i DK-patentskrift nr. 134404 beskrevne fremgangsmåde ligger på 10-15%.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempler. Af eksemplerne fremgår således, at en forbindelse med formlen I kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen II i et totaludbytte på 46%, idet en forbindelse med formlen II omsættes med en forbindelse med formlen III i et udbytte på 83% til dannelse af en forbindelse med formlen IV (eksempel 2); denne forbindelse omdannes til en forbindelse med formlen V i et udbytte på 95% (eksempel 3); forbindelsen med formlen V omsættes med en forbindelse med formlen VI i et udbytte på 72% til dannelse af en forbindelse med formlen VII (eksempel 1a)), der derefter omdannes til en forbindelse med formlen I i et udbytte på 81% (eksempel 1b)).

EKSEMPEL 1.

4-(1-Methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5 cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on.

15

a) 3,07 g med iod aktiverede magnesiumspåner overhældes med 25 ml absolut tetrahydrofuran og tilsættes ca. 1/10 af en opløsning af 17,7 g 4-chlor-1-methylpiperidin-base i 70 ml absolut tetrahydrofuran. Ved tilsætning af nogle dråber 1,2-dibromethan sættes Grignard-reaktionen i gang. Den resterende mængde 4-chlor-1-methylpiperidin-opløsning dryppes nu så hurtigt til magnesiumet, at reaktionsblandingen stadig koger under tilbagesvaling uden ydre varmetilførsel. Blandingen koges derefter i yderligere 1. time under tilbagesvaling. Derefter tilsættes ved 20°C og under let afkøling 15,3 g 10-methoxy-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (fremstillet som i eks. 3) portionsvis i løbet af 40 minutter. Efter 1 1/2 times omrøring ved 20°C hældes reaktionsopløsningen ud på en blanding af 180 g is og 20 g ammoniumchlorid. Den frie base ekstraheres med chloroform. Chloroformopløsningen indampes, og remanensen omkrystalliseres af 270 ml absolut ethanol. På denne måde fås den rene 10-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol-base, som smelter ved 194-196°C. Mikroanalysen stemmer overens med formlen $C_{20}H_{23}NO_2S$. Udbytte: 72%.

30

b) En blanding af 3,4 g 10-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta-[1,2-b]thiophen-4-ol-base og 40 ml 3N saltsyre holdes i et kogende vandbad i 1 time på 95-100°C. Derpå indstilles blandingen på alkalisk reaktion ved hjælp af koncentreret natriumhydroxidopløsning under afkøling til 20°C, og den frie base ekstraheres med chloroform. Chloroformopløsningen inddampes, og remanensen omkrystalliseres af ethanol/vand 1:1. På denne måde fås den rene 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on-base, som smelter ved 152-153°C. Mikroanalysen stemmer overens med formelen $C_{19}H_{19}NO$. Strukturen undersøges ved hjælp af IR-, NMR- og MS-spektrer. Udbytte: 81%.

Analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde fås under anvendelse af:

- 6-chlor-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on
15 6-chlor-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on (smeltepunkt 168-169°C);
(det intermediært dannede 6-chlor-10-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol smelter ved 200-202°C);
- 20 7-chlor-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on
7-chlor-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on (smeltepunkt 150-151°C);
(det intermediært dannede 7-chlor-10-methoxy-4-(1-methyl-4-piperidyl)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-ol smelter ved 223-227°C under sønderdeling);
- 25 6-brom-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on 6-brom-4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on (smeltepunkt 172-173°C);
7,10-dimethoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on 7-methoxy-30 4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on (smeltepunkt 157-158°C);
10-butoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on
4-(1-methyl-4-piperidyliden)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-on (smeltepunkt 152-153°C).

EKSEMPEL 2

9-Brom-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (forbindelse med formelen IV).

En suspension af 20 g 9,10-dibrom-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on i 400 ml methanol koges i 5 timer under tilbagesvaling. Der fås 9-brom-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 103-106°C). Udbytte: 83%.

Analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde fås under anvendelse af de relevante udgangsforbindelser nedenstående forbindelser med den almene formel IV:

9-Brom-6-chlor-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 134-136°C);
9-brom-7-chlor-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 135-137°C);
6,9-dibrom-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on;
9-brom-9,10-dihydro-7,10-dimethoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on;
9-chlor-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on;
9-brom-10-butoxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 90-91°C);
9-brom-10-ethoxy-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on.

EKSEMPEL 3

10-Methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (forbindelse med formelen V).

Til en opløsning af 17,5 g 9-brom-9,10-dihydro-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on i 400 ml methanol sættes 9 g kaliumhydroxid, og blandingen koges under tilbagesvaling i 6 timer.

Efter afkøling til 0-5°C frafiltreres det udfældede krystalliserat og omkrystalliseres af methanol. På denne måde fås rent 10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on, som smelter ved 164-166°C. Mikroanalysen stemmer overens med formelen $C_{14}H_{10}O_2S$. Strukturen

5 undersøgtes ved hjælp af NMR- og MS-spektrier. Udbytte: 95%.

Analogt med den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde under anvendelse af de i og under eksempel 2 anførte forbindelser med formelen fås de nedenfor anførte forbindelser med formelen V:

6-Chlor-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 220-222°C);

7-chlor-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 216-218°C);

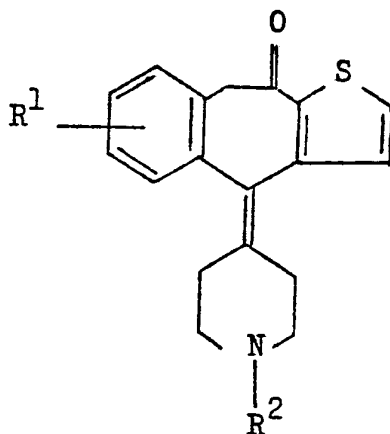
6-brom-10-methoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on; 7,10-dimethoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on;

15 10-butoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 83-85°C);

10-ethoxy-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-4-on (smeltepunkt 127-129°C).

PATENTKRAV

20 Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(1-substituerede-4-piperidyli-den)-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9H)-onderivater med formelen I



I

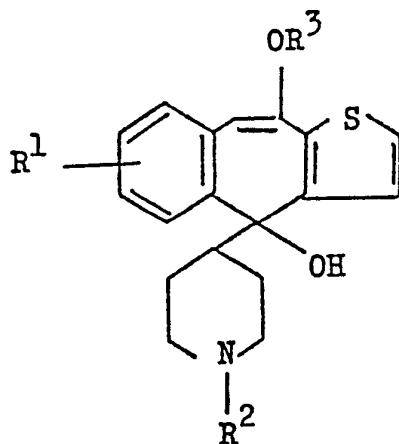
hvor R_1 betegner hydrogen eller i 6- eller 7-stillingen siddende

halogen eller lavere alkoxy, og

R_2 betegner lavere alkyl,

eller syreadditionssalte deraf,

5 k e n d e t e g n e t ved, at enolettergruppen af en forbindelse med
formlen VII



VII

10 hvor R_1 og R_2 har de ovenfor anførte betydninger, og

R_3 betegner lavere alkyl,

hydrolyseres, og at den tertiære alkoholgruppe dehydratiseres ved
behandling med stærke syrer, hvorefter den dannede forbindelse med
formlen I isoleres i form af en base eller i form af et syreaddi-

15 tionssalt heraf.