



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 039 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 495/04
A 61 K 31/415

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 331 552 5
(31) 8818895

(22) 07.08.89
(32) 09.08.88

(44) 14.02.91
(33) GB

(71) siehe (73)

(72) Bowen, John G.; Hockley, Michael H.; Housley, John R.; Hunneyball, Ian M.; Titman, Roger B.; Webber, David G., GB

(73) THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB

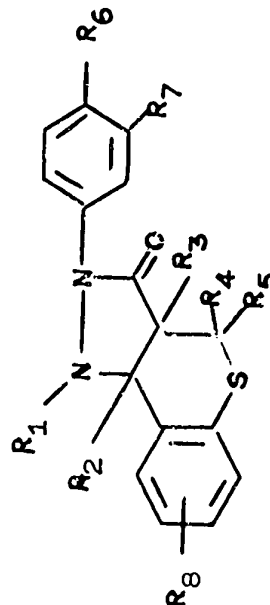
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, O - 1020 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von (1)Benzothiopyrano/4,3-c/pyrazolen

(55) (1)Benzothiopyrano/4,3-c/pyrazole-Herstellung;
immunomodulierend wirkend

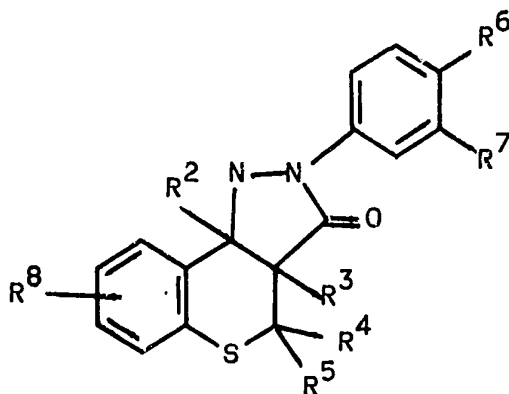
(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von
(1)Benzothiopyrano/4,3-c/pyrazolen der Formel I, worin die
Substituenten R₁ bis R₈ die in der Beschreibung
angegebene Bedeutung haben, nach mehreren
Verfahrensvarianten. Die erfindungsgemäß hergestellten
Verbindungen weisen immunomodulierende Wirksamkeit
auf. Formel (I)

(I)



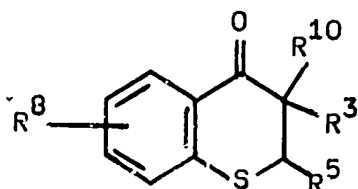
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

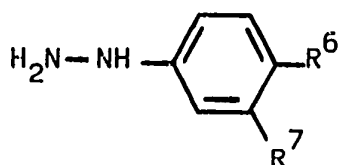


worin R⁵ Methyl oder Ethyl ist, wenn R³ zusammen mit R² oder zusammen mit R⁴ eine Bindung bildet oder worin R⁵ Wasserstoff ist, wenn R³ Methyl bedeutet, R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet; R⁷ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R⁸ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, gekennzeichnet durch

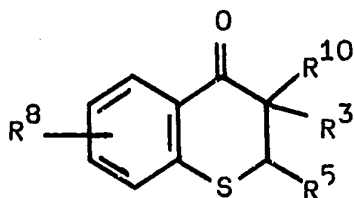
- a) Oxydation einer Verbindung der Formel I, worin R¹ Wasserstoff ist, R² und R³ eine Bindung bilden, R⁴ Wasserstoff ist, R⁵ Methyl oder Ethyl ist; R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet; R⁷ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R⁸ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird, worin R¹ und R² eine Bindung bilden, R³ und R⁴ eine Bindung bilden; R⁵ Methyl oder Ethyl ist; R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet; R⁷ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R⁸ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet; oder
- b) Reduktion einer Verbindung der Formel I, worin R¹ und R² eine Bindung bilden, R³ und R⁴ eine Bindung bilden; R⁵ Methyl oder Ethyl ist; R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet; R⁷ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R⁸ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird, worin R¹ Wasserstoff ist, R² und R³ eine Bindung bilden, R⁴ Wasserstoff bedeutet; R⁵ Methyl oder Ethyl ist; R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁-C₆-Alkylthiogruppe, eine C₁-C₆-Alkylgruppe oder eine C₁-C₆-Alkoxygruppe bedeutet; R⁷ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R⁸ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, oder
- c) Umsetzung einer Verbindung der Formel V,



worin R⁵ Methyl oder Ethyl ist, R³ Wasserstoff ist, R⁶ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet und R¹⁰ Carbamoyl oder COOR⁹ bedeutet, worin R⁹ eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder Benzylgruppe ist, mit einem Hydrazin der Formel VI,

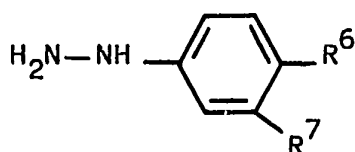


wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird, worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 und R^3 eine Bindung bilden, R^4 Wasserstoff ist; R^5 Methyl oder Ethyl ist; R^6 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C_1-C_6 -Alkylthiogruppe, eine C_1-C_6 -Alkylgruppe oder eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe bedeutet, R^7 Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R^8 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet, oder
d) Umsetzung einer Verbindung der Formel V,



V

worin R^5 Wasserstoff ist, R^3 Methyl ist, R^8 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet und R^{10} Carbamoyl oder $COOR^9$ ist, worin R^9 eine C_1-C_4 -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet, mit einem Hydrazin der Formel VI,



VI

wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird, worin R^1 und R^2 eine Bindung bilden, R^3 Methyl ist, R^4 Wasserstoff ist; R^5 Wasserstoff ist; R^6 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C_1-C_6 -Alkylthiogruppe, eine C_1-C_6 -Alkylgruppe oder eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe bedeutet; R^7 Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl bedeutet; und R^8 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C_1-C_6 -Alkylgruppe bedeutet.

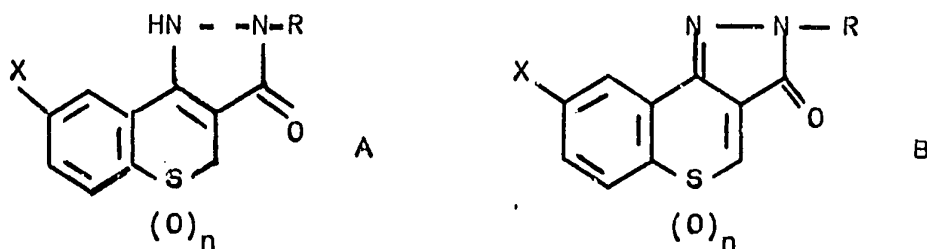
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^6 Halogen, Trifluormethyl oder eine C_1-C_6 -Alkylthiogruppe bedeutet und R^8 Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl oder Hydroxy bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 a), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^1 und R^2 eine Bindung bilden, R^3 und R^4 eine Bindung bilden, R^5 Methyl ist, R^6 Chlor oder Trifluormethyl ist, R^7 Wasserstoff oder Chlor ist und R^8 Wasserstoff ist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 b) oder c), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 und R^3 eine Bindung bilden, R^4 Wasserstoff ist, R^5 Methyl ist, R^6 Brom oder Trifluormethyl ist und R^7 und R^8 Wasserstoff sind.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 d), dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R^3 Methyl ist, R^5 Wasserstoff ist, R^6 Chlor, Brom oder Trifluormethyl bedeutet, R^7 Wasserstoff oder Chlor ist und R^8 Wasserstoff ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung hergestellt wird, gewählt aus
2-(3,4-Dichlor-phenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-thiochromeno(4,3-c)pyrazol-3(2H)-on,
4-Methyl-2-(4-trifluormethyl-phenyl)thiochromeno(4,3-c)pyrazol-3(2H)-on,
2-(4-Brom-3-chlor-phenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-thiochromeno(4,3-c)pyrazol-3(2H)-on.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren für die Herstellung neuartiger (1) Benzothiopyrano/4,3-c/pyrazole, die therapeutische Wirksamkeit aufweisen und als immunomodulierende Mittel verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In der US-Patentschrift 4 268 516 wird offengelegt, daß bestimmte Verbindungen in der Lage sind, die Immunwirkung bei Säugetieren zu unterdrücken. Die Verbindungen bilden eine kleine Gruppe von 1,2,3,4-Tetrahydro/1/benzothiopyrano/4,3-c/-pyrazol-3-one und 2,3-Dihydro/1/benzothiopyrano/4,3-c/-pyrazol-3-one der entsprechenden Strukturen A und B



in denen n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 2 ist; R Phenyl ist; Phenyl mit Chlor, Brom, Fluor, Methyl, Methoxy, Nitro oder Trifluormethyl monosubstituiert ist; oder Phenyl mit Chlor disubstituiert ist; und X Wasserstoff oder Chlor ist.

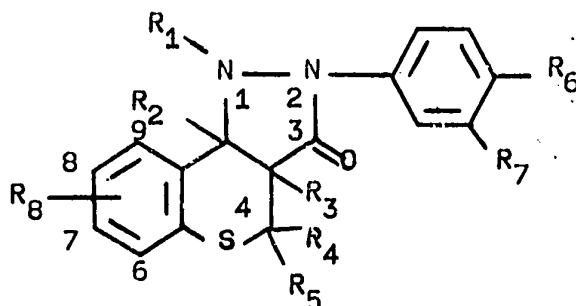
Ziel der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verfahren zur Herstellung von neuartigen (1) Benzothiopyrano/4,3-c/pyrazolen, die immunomodulierende Wirksamkeit aufweisen, bereitgestellt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen mit immunomodulierender Wirksamkeit zur Verfügung zu stellen.

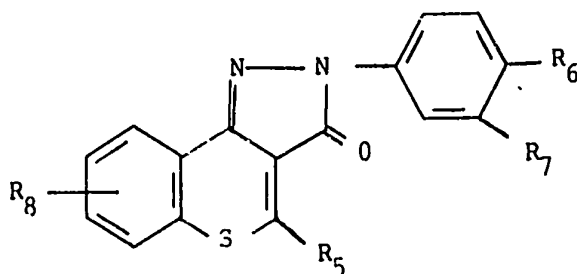
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt,



in der R₁ Wasserstoff darstellt oder zusammen mit R₂ eine Bindung darstellt; R₂ zusammen mit jedem einzelnen von R₁ und R₃ eine Bindung darstellt; R₃ Methyl darstellt oder zusammen mit jedem einzelnen von R₂ und R₄ eine Bindung bildet; R₄ Wasserstoff oder zusammen mit R₃ eine Bindung darstellt; R₅ Methyl oder Ethyl darstellt, wenn R₃ zusammen mit jedem einzelnen von R₂ und R₄ eine Bindung bildet oder R₅ Wasserstoff darstellt, wenn R₃ Methyl darstellt; R₆ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C₁₋₆-Alkylthiogruppe, eine C₁₋₆-Alkylgruppe, oder eine C₁₋₆-Alkoxygruppe darstellt; R₇ Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl darstellt; und R₈ Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder eine C₁₋₆-Alkylgruppe darstellt.

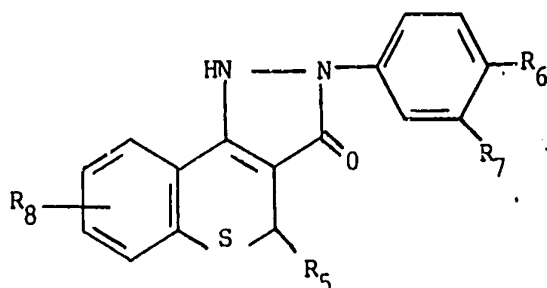
Daraus kann man schließen, daß eine Gruppe, die eine Kette von 3 oder mehr Kohlenstoffatome enthält, gerade oder verzweigt sein kann, zum Beispiel schließt Propyl n-Propyl und Isopropyl ein, und Butyl schließt n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert-Butyl ein. Der Terminus „Halogen“ beinhaltet Fluor, Chlor oder Brom.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I, in der R₁ und R₂ eine Bindung darstellen und R₃ und R₄ eine Bindung darstellen, wird durch Formel II dargestellt,



in der R₆, R₆ und R₇ sowie R₈ die hierin vorstehend definierte Bedeutung haben.

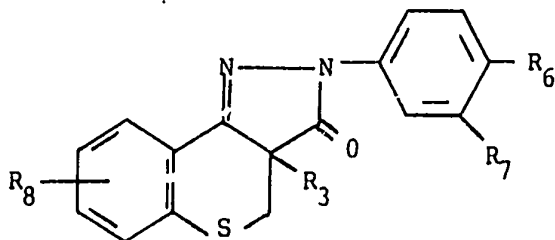
Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I, in der R₁ Wasserstoff darstellt, R₂ und R₃ eine Bindung darstellen und R₄ Wasserstoff darstellt, wird durch Verbindungen der Formel III dargestellt, oder Tautomere davon



III

in denen R_6 , R_6 , R_7 und R_8 die hierin vorstehend definierte Bedeutung haben.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I, in der R_1 und R_2 eine Bindung darstellen, R_3 Methyl darstellt und R_4 Wasserstoff darstellt, wird durch Formel IV dargestellt



IV

In der R_6 , R_7 und R_8 die vorstehend definierte Bedeutung haben.

In den Verbindungen der Formel I kann R_5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl darstellen. In den bevorzugten Verbindungen der Formel I stellt R_5 Methyl dar, wenn R_3 zusammen mit jedem einzelnen von R_2 und R_4 eine Bindung bildet. In weiteren bevorzugten Verbindungen stellt R_5 Wasserstoff dar, wenn R_3 Methyl darstellt.

In den Verbindungen der Formel I stellt R_6 geeigneterweise Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, eine C_{1-4} -Alkylthiogruppe, zum Beispiel Methylthio oder Ethylthio, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, zum Beispiel Methyl oder Ethyl, oder eine C_{1-4} -Alkoxygruppe, zum Beispiel Methoxy oder Ethoxy, dar. R_6 stellt vorzugsweise Halogen, Trifluormethyl oder Methylthio, noch bevorzugter Halogen wie Chlor, Brom oder Trifluormethyl dar.

In den Verbindungen der Formel I stellt R_7 vorzugsweise Wasserstoff dar.

In einer weiteren bevorzugten Gruppe der Verbindungen stellt R_7 Halogen, zum Beispiel Fluor oder Chlor, besonders Chlor dar. Wenn R_7 Halogen darstellt, stellt R_3 vorzugsweise einen anderen Substituenten als Wasserstoff dar, zum Beispiel eine C_{1-6} -Alkylgruppe wie Methyl oder Halogen dar.

In den Verbindungen der Formel I stellt R_8 geeigneterweise Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy- oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe wie Methyl dar. Die Substituenten können in der 6-, 7-, 8- oder 9-Stellung des Benzringes, vorzugsweise in der 8- oder 9-Stellung des Benzringes und speziell in der 8-Stellung angeordnet sein. In bevorzugten Verbindungen der Formel I stellt R_8 Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl oder Hydroxy dar. Noch bevorzugter sind diejenigen, in denen R_8 Wasserstoff oder Fluor darstellt, wobei Wasserstoff am meisten bevorzugt wird.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen stellen jene dar, in denen R_1 Wasserstoff darstellt oder zusammen mit R_2 eine Bindung darstellt; R_2 zusammen mit jedem einzelnen von R_1 und R_3 eine Bindung darstellt; R_3 Methyl darstellt oder zusammen mit jedem einzelnen von R_2 und R_4 eine Bindung bildet; R_4 Wasserstoff darstellt oder zusammen mit R_3 eine Bindung darstellt; R_5 Methyl oder Ethyl darstellt, wenn R_3 zusammen mit jedem einzelnen von R_2 und R_4 eine Bindung bildet oder R_5 Wasserstoff darstellt, wenn R_3 Methyl darstellt; R_6 stellt Halogen, Trifluormethyl oder eine C_{1-6} -Alkylthiogruppe dar, R_7 stellt Wasserstoff, Halogen oder Trifluormethyl dar; und R_8 stellt Wasserstoff, Fluor, Trifluormethyl oder Hydroxy dar.

In den Verbindungen der Formel II können die Substituenten R_6 , R_6 , R_7 und R_8 die hierin vorstehend definierte Bedeutung haben.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel II sind jene, in denen R_5 Methyl darstellt, R_6 Chlor oder Trifluormethyl darstellt, und R_7 Wasserstoff oder Chlor darstellt und R_8 Wasserstoff darstellt.

In Verbindungen der Formel III können die Substituenten R_6 , R_6 , R_7 und R_8 die hierin vorstehend definierte Bedeutung haben. Eine bevorzugtere Gruppe von Verbindungen der Formel III sind jene, in denen R_5 Methyl darstellt, R_6 Brom oder Trifluormethyl darstellt und R_7 und R_8 jeweils Wasserstoff darstellen.

In Verbindungen der Formel IV können die Substituenten R_3 , R_6 , R_7 und R_8 die hierin vorstehend definierte Bedeutung haben.

Eine bevorzugtere Gruppe von Verbindungen der Formel IV sind jene, in denen R_3 Methyl darstellt, R_6 Chlor, Brom oder Trifluormethyl darstellt, R_7 Wasserstoff oder Chlor, speziell Chlor darstellt, und R_8 Wasserstoff darstellt.

Besondere Verbindungen der Formel I sind:

2-(4-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

2-(4-Fluorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

2-(3,4-Dichlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

2-(3-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

8-Chlor-2-(3,4-dichlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

3a-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

2-(4-Brom-3-chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)

2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Bromphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 3a-Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3a,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Chlorphenyl)-8-fluor-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Bromphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/-benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (einschließlich R- und S-Formen)
 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(4-Bromphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(4-Chlorphenyl)-4,8-dimethyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on
 2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1/-benzothiopyrano-/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on

Die Verbindungen der Formel I können ein Chiralzentrum oder mehrere Chiralzentren enthalten und existieren in verschiedenen optisch aktiven Formen. Wenn Verbindungen der Formel I ein chirales Zentrum enthalten, bestehen die Verbindungen in zwei enantiomeren Formen und die vorliegende Erfindung schließt sowohl Enantiomere als auch Gemische von Enantiomeren ein. Die Enantiomere können durch den Fachleuten bekannte Verfahren aufgespalten werden, zum Beispiel durch Hochleistungsflüssigkeitschromatografie auf einem chiralen Trägermaterial, zum Beispiel Siliciumdioxid mit einem gebundenen chiralen Liganden.

Wenn Verbindungen der Formel I mehr als ein chirales Zentrum enthalten, können die Verbindungen in diastereoisomeren Formen existieren. Die Erfindung umfaßt jedes Diastereoisomer und Gemische von Diastereoisomeren. Die Diastereoisomere können durch den Fachleuten auf dem Gebiet bekannte Verfahren, zum Beispiel durch Kristallisation und anschließende Aufspaltung, getrennt werden.

Im Falle therapeutischer Verwendung können die verschiedenen Verbindungen oral, rektal, parenteral oder topisch verabreicht werden, wobei die orale oder topische Verabreichung bevorzugt werden. Somit können die therapeutischen Zusammensetzungen jede der bekannten pharmazeutischen Zusammensetzungen für die orale, rektale, parenterale oder topische Verabreichung annehmen. Pharmazeutisch annehmbare Trägersubstanzen, die für die Verwendung in solchen Zusammensetzungen geeignet sind, sind auf dem Gebiet der Pharmazie ausreichend bekannt.

Zusammensetzungen für die orale Verabreichung sind bevorzugte Zusammensetzungen und diese sind bekannte pharmazeutische Formen für eine derartige Verabreichung, zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Sirupe und wäßrige oder ölige Suspensionen.

Die Verbindungen der Formel I sind immunomodulierende Mittel, die sich im allgemeinen als Immunsuppressiva erweisen, doch einige Verbindungen können bei bestimmten Krankheitszuständen immunostimulierende Wirksamkeit zeigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bei der Behandlung von Krankheiten nützlich, die aus einer anomalen Immunreaktion resultieren. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I enthalten, können verwendet werden, um Krankheiten mit einer immunologischen Assoziation, zum Beispiel Gewebeszurückweisung wie die Nierenabstoßung; autoimmune Krankheiten wie die rheumatoide Arthritis und Lupus erythematoses; Hautleiden wie Kontaktempfindlichkeit, Ekzeme und Schuppenflechte; und Geschwulstbildungen wie Melanome zu behandeln.

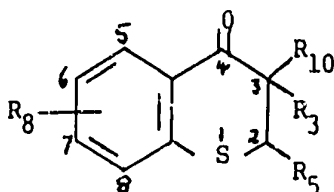
Bei derartigen Behandlungen wird eine Menge der pro Tag zu verabreichenden Menge der Verbindungen der Formel I so sein, daß sie einen therapeutischen Effekt erzielt, d. h., sie wird im allgemeinen im Bereich von 0,1 mg bis 2000 mg, vorzugsweise im Bereich von 1 mg bis 500 mg, liegen.

Dementsprechend beinhaltet ein weiterer Aspekt der Erfindung auch ein Verfahren für die Behandlung von Krankheiten mit einer immunologischen Assoziation, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I umfaßt. Die Erfindung betrifft vor allem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die im folgenden beschrieben werden.

Verbindungen der Formel I, die anhand von Formel II dargestellt werden, können durch Oxydation von Verbindungen der Formel I hergestellt werden, die durch Formel III dargestellt werden, zum Beispiel durch Reaktion mit Chloranil.

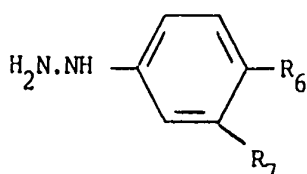
Verbindungen der Formel I, die durch Formel III dargestellt werden, können durch Reduzieren von Verbindungen der Formel I hergestellt werden, die durch Formel II dargestellt werden, zum Beispiel durch Reaktion mit Natriumborhydrid.

Verbindungen der Formel I, die durch Formel III dargestellt werden, können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel V,



V

in der R₅ Methyl oder Ethyl darstellt, R₃ Wasserstoff darstellt, R₁₀ Carbomoyl oder COOR₉ darstellt, in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, mit einem Hydrazin der Formel VI



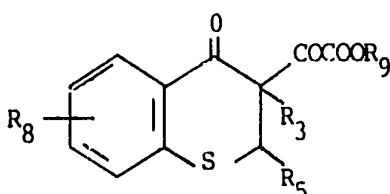
VI

zum Beispiel durch Erwärmen bei 50°C bis 250°C, zum Beispiel in Essigsäure, oder in einer inerten organischen Flüssigkeit, die einen sauren Katalysator enthält, zum Beispiel Xylen, das p-Toluensulfonsäure enthält, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, die durch Formel IV dargestellt werden, können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel V, in der R₅ Wasserstoff darstellt, R₃ Methyl darstellt und R₁₀ Carbamoyl oder COOR₉ darstellt, in der R₉ eine Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, mit einem Hydrazin der Formel VI, zum Beispiel durch Erwärmen bei 50°C bis 250°C in einer inerten organischen Flüssigkeit, die einen sauren Katalysator, zum Beispiel Xylen, das p-Toluensulfonsäure enthält, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, in denen R₁₀ Carbamoyl darstellt, können aus Verbindungen der Formel V, in der R₁₀ Cyano darstellt, durch den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden.

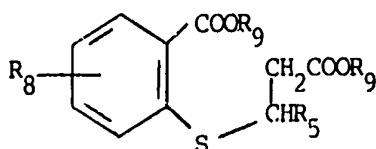
Verbindungen der Formel V, in denen R₁₀ COOR₉ darstellt, können durch Erwärmen von Verbindungen der Formel VII



VII

in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, zum Beispiel durch Erwärmen bei 100°C bis 300°C mit Glaspulver oder Glaswolle, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, in denen R₃ Wasserstoff und R₁₀ COOR₉ darstellt, in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, können durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel VIII

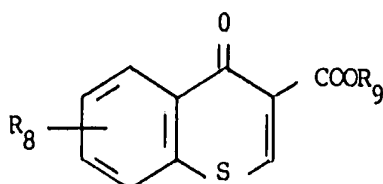


VIII

mit einer Base, zum Beispiel Natriumhydrid, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, in der R₅ Wasserstoff darstellt, R₃ Methyl darstellt und R₁₀ COOR₉ darstellt, können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel V, in der R₃ Wasserstoff darstellt, mit einem Methylierungsmittel, zum Beispiel Methyljodid in Gegenwart einer Base, zum Beispiel Natriummethoxid, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, in der R₅ Wasserstoff darstellt, R₃ Wasserstoff darstellt und R₁₀ COOR₉ darstellt, in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder Benzylgruppe darstellt, können durch Reduzieren von Verbindungen der Formel IX



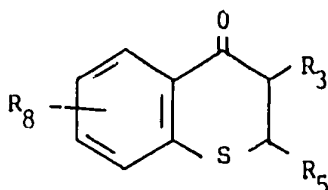
IX

zum Beispiel durch Reaktion mit Natriumborhydrid, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel V, in der R₅ Methyl oder Ethyl darstellt, R₃ Wasserstoff darstellt und R₁₀ COOR₉ darstellt, in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, können durch Alkylierung einer Verbindung der Formel IX, zum Beispiel durch Umsetzen mit Lithiumdiäthylkupfer oder Methylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer(II)-chlorid, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VI können durch den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden.

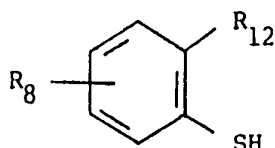
Verbindungen der Formel VII können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel X



X

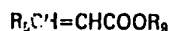
mit einem Oxalatester der Formel (COOR₉)₂, in der R₉ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, in Gegenwart einer Base, zum Beispiel eines Natriumalkoxids der Formel NaOR₉, zum Beispiel Natriummethoxid, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VIII können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel XI



XI

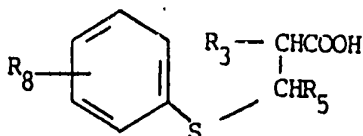
in der R_{12} COOR_9 darstellt, in der R_9 eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe darstellt, mit einem Acrylester der Formel



zum Beispiel durch Erwärmen bei 50°C bis 250°C in Gegenwart eines basischen Katalysators, zum Beispiel Piperidin, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel IX können durch den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannte Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel X können durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel XII



XII

zum Beispiel durch Erwärmen bei 50°C bis 250°C mit Schwefelsäure oder Polyphosphorsäure, hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XI können durch, den Fachleuten auf diesem Gebiet, bekannte Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel XII können durch Umsetzen von Verbindungen der Formel XI, die denen R_{12} Wasserstoff darstellt, mit einer Acrylsäure der Formel



zum Beispiel durch Erwärmen bei 100°C bis 300°C in Gegenwart eines basischen Katalysators, zum Beispiel Piperidin, hergestellt werden.

Bestimmte Zwischenverbindungen der Formeln II, III, IV, V, VII, VIII, X und XII werden als neuartige Verbindungen angesehen. Die Erfindung wird durch die folgenden nichteinschränkenden Beispiele veranschaulicht.

Ausführungsbeispiele

Die therapeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde anhand eines kutanen Hypersensibilitätstests (CH-Test) demonstriert, bei dem die Verbindungen parenteral an BALB/c-Mäuse verabreicht wurden. Dieser Test wurde auf folgende Weise durchgeführt.

Weibliche BALB/c-Mäuse mit einem Gewicht von 16 g bis 24 g wurden in Gruppen von 8 Mäusen eingesetzt. Der Bauch jeder Maus wurde rasiert und 20 μl einer Lösung von einem Sensibilisierungsmittel, 5% M/V 4-Ethoxymethylen-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (Oxazolone) in Aceton:Ethanol (1:1 auf Volumenbasis), wurde auf die rasierten Körperflächen angewandt. Unmittelbar nach der Sensibilisierung wurde die Versuchsverbindung in einer der im folgenden aufgeführten Dosierungen als Suspension in 1,5% V/V Sorbitanestern, die unter dem Handelsnamen Tween 80 bekannt sind, in sterilem Wasser (100 μl) intraperitoneal injiziert. 100 μl der gleichen Suspension wurden gleichermaßen alle 24 Stunden weitere 7 Tage injiziert.

Die Dosierungen wurden aus den folgenden Werten ausgewählt: 50, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 oder 0,01 mg/kg.

Zwei Gruppen von acht BALB/c-Mäusen wurden gleichzeitig bei jedem Versuch, der auf die gleiche Weise wie oben beschrieben durchgeführt wurde, außer daß bei den täglichen Injektionen keine Testverbindung enthalten war, als Kontrolle verwendet.

Am siebenten Tag nach der Sensibilisierung wurden 10 μl einer Lösung von 1% M/V Oxazolone in Aceton:Olivenöl (entweder 1:1 oder 3:1 auf Volumenbasis) auf ein Ohr (das behandelte Ohr) einer jeden Versuchsmaus und Kontrollmaus aufgebracht. Nach 24 Stunden wurde die Dicke des behandelten Ohres und die Dicke des nichtbehandelten Ohres des gleichen Tieres mit einer Mikrometerschraublehre eines Ingenieurs gemessen. Der Unterschied in der Dicke zwischen dem behandelten Ohr und dem nichtbehandelten Ohr eines jeden Tieres stellt ein Maß für die Reaktion dieses Tieres auf Oxazolone dar. Ein Vergleich zwischen der Reaktion der mit der Testverbindung behandelten Maus mit der Kontrollmaus läßt die Wirksamkeit der Testverbindung als ein immunomodulierendes Mittel erkennen. Die Verbindungen werden bei einer bestimmten Dosis als wirksam eingeschätzt, wenn eine 20%ige oder darüber liegende Verringerung der Ohrschwellung, die entsprechend dem Dunettschen Test statistisch signifikant ($p < 0,05$) war, zwischen behandelten Gruppen und Kontrollgruppen bei zwei von drei CH-Tests (oder, wo mehr als drei Tests durchgeführt wurden, eine Mehrzahl der Tests) bei jener Dosis (siehe zum Beispiel Int. Arch. Allergy, 38, S. 246-259 [1970]) erzielt wurde.

Jede der Verbindungen von Formel I, die im folgenden in Tabelle aufgeführt wird, wurde bei 50 mg/kg in zwei von drei Tests bei 50 mg/kg, sofern nicht anders angegeben (siehe die sich an die Tabelle anschließenden Anmerkungen), wirksam. Die wirksame Minimaldosis (d. h. die niedrigste Dosis von den verwendeten, bei der die Verbindung wie oben definiert wirksam ist) für jede Verbindung wird in Tabelle A angegeben. Die Beispielnnummer bzw. -nummern (Bsp.), die neben jeder Verbindung angegeben ist bzw. sind, weisen auf das bzw. die Verfahren hin, die die Herstellung dieser Verbindung in den Beispielen veranschaulichen.

Tabelle A

Beispiel	Verbindungsname	Wirksame Minimaldosis (mg/kg)
11/23	2-(4-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
12	2-(4-Fluorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
13/24	2-(3,4-Dichlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	0,3
14	2-(3-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
15	8-Chlor-2-(3,4-dichlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
16	3a-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	0,3
17	2-(4-Brom-3-chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	0,3
18	2-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
19	2-(3-Chlor-4-methylphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
20	2-(4-Bromphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	1
21	3a-Methyl-2-(4-methylthiophenyl)-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
22	2-(4-Chlorphenyl)-8-fluor-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50 (a)
25	2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	30
26	2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50 (a)
27	2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
28	2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
29/34/44	4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
30	2-(4-Bromphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
35	2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	10
36	2-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	10
37	2-(4-Chlorphenyl)-4-ethyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
38	4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	0,3
39	2-(4-Bromphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
40	2-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
41	2-(4-Chlorphenyl)-4,8-dimethyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3
42	2-(3-Chlorphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	50
43	2-(3,4-Dichlorphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on	3

Anmerkungen:

a) Wirksam in einem von zwei Tests bei 50 mg/kg und wirksam in einem einzigen Test bei 30 mg/kg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erweisen sich auch bei einer Vielzahl anderer In-vitro Untersuchungen, die die Nützlichkeit der Verbindungen als Immunomodulanzien, besonders bei der Unterdrückung der Immunreaktion zeigen, als wirksam.

Die Verabreichung der Verbindungen wurde oral, parenteral oder topisch durchgeführt. Einige Verbindungen stellten sich bei einem Test als wirksam heraus, der ihre Auswirkungen auf die humorale Immunität durch die Beurteilung der am Ende des durch den Oxazolone-induzierten Hypersensibilitätstest, wie oben beschrieben (CH-Test), gesammelten Seren hinsichtlich der Veränderungen in der Menge der erzeugten Anti-Oxazolone-Antikörper ermittelt, und ein Graft-gegen-Host-Test, der dem von S. R. Smith, C. Terminelli, C. T. Kipilman und Y. Smith, Immunopharmacology 1981; 3 (2), S. 133-170, ähnelt.

In den Beispielen werden Anteile und Gehalte als Masseteile und -prozente und Zusammensetzungen von gemischten Lösungen auf Volumenbasis angegeben. Die Kennzeichnung erfolgt durch Elementaranalyse sowie eine oder mehrere der folgenden spektroskopischen Verfahren: magnetische Kernresonanz-, Infrarot- und Massenspektroskopie.

Beispiel 1

- a) Ein Gemisch von Crotonsäure (26,0g) und Thiophenol (33,3g) wurde mit Piperidin (5 Tropfen) behandelt und anschließend unter Rühren über einen Zeitraum von 1 Stunde auf 235°C erwärmt. Das Gemisch wurde 20 Minuten bei dieser Temperatur gehalten und dann 1 Stunde zum Abkühlen stehengelassen. Nach weiterem Abkühlen auf 10°C wurde sie mit konzentrierter Schwefelsäure (160ml) behandelt, während die Temperatur unter 55°C gehalten wurde. Nach dem Kühlen in einem Eisbad wurde das Gemisch bei Umgebungstemperatur 66 Stunden gerührt. Das Produkt wurde auf Eis ausgegossen (5 Vol.), mit Dichlormethan gerührt und die organische Phase wurde abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die zusammengekommenen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um einen öligen Rückstand zu gewinnen. Der Rückstand wurde destilliert, um 2-Methyl-4-thiochromanon in Form eines Öls, Siedepunkt 100°C bis 110°C, (0,2 mm bis 0,4 mm Hg) zu ergeben.
- b) Eine heiße Lösung von Dimethyloxalat (1,37 g) in einer aus Natrium (0,27 g) in trockenem Methanol (10 ml) gewonnenen Lösung wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 2-Methyl-4-thiochromanon (1,07 g) in trockenem Methanol (6 ml) behandelt. Das Rühren wurde 3 Stunden fortgesetzt und anschließend wurde das Produkt 64 Stunden bei Umgebungstemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der gewonnene Rückstand auf Wasser und Toluol aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit 5 m Natriumhydroxid basisch eingestellt, abgetrennt, mit Toluol gewaschen und verdünnter Chlorwasserstoffsäure azidifiziert. Die Extraktion mit Ether ergab Methyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat als Öl.
- c) Ein Gemisch von Methyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat (4,9 g) und Glaspulver (2,4 g) wurde 30 Minuten unter Rühren bei 180°C bis 185°C gehalten und dann abgekühlt, mit Aceton extrahiert und filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der ölige Rückstand wurde destilliert, um Methyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat, Siedepunkt 170°C bis 190°C (0,03 mm Hg), als ein öliges Produkt zu ergeben.

Beispiel 2

- a) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 a geschildert wurde ein Gemisch von Crotonsäure (26 g), 4-Thiocresol (37 g) und Piperidin (5 Tropfen) erhitzt, dann gekühlt und mit konzentrierter Schwefelsäure (150 ml) behandelt, um einen gelben Feststoff zu gewinnen, der aus Benzin (Siedepunkt 60°C bis 80°C) wieder auskristallisiert wurde, um 2,6-Dimethyl-4-thiochromanon, Schmelzpunkt 58°C bis 60°C zu ergeben.
- b) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 b geschildert, wurde eine Lösung von 2,6-Dimethyl-4-thiochromanon (26 g) in trockenem Methanol (100 ml) zu einem Dimethyloxalat (31 g), Natrium (6,1 g) und trockenem Methanol (250 ml) enthaltendem Gemisch zugegeben und umgesetzt, um ein festes Produkt zu gewinnen, das aus Ethylacetat wieder auskristallisiert wurde, um Methyl-2,6-dimethyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat, Schmelzpunkt 95°C bis 96°C, zu ergeben.
- c) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 c geschildert, ergaben Methyl-2,6-dimethyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat (18,0 g) und Glaspulver (5,0 g) Methyl-2,6-dimethyl-4-oxo-3-thiochroman-carboxylat, Siedepunkt 126°C bis 134°C (0,2 mm Hg).

Beispiel 3

- a) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 a geschildert, wurde ein Gemisch von trans-2-Pentensäure (30 g), Thiophenol (30,8 ml) und Piperidin (5 Tropfen) unter Rühren bei 225°C bis 230°C gehalten, anschließend mit konzentrierter Schwefelsäure (290 ml) behandelt, um ein Öl zu gewinnen, das destilliert wurde, um 2-Ethyl-4-thiochromanon, Siedepunkt 127°C (0,8 mm Hg), in Form eines Öles zu ergeben.
- b) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 b geschildert wurde eine Lösung von 2-Ethyl-4-thiochromanon (16,0 g) in trockenem Methanol (80 ml) zu einem Dimethyloxalat (18,3 g), Natrium (3,62 g) und trockenem Methanol (134 ml) enthaltendem Gemisch zugesetzt, um 2-Ethyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat in Form eines Öles zu ergeben.
- c) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 c geschildert wurde ein Gemisch von Methyl-2-ethyl-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat (18,1 g) und Glaspulver (8,4 g) erhitzt, um ein Öl zu gewinnen, das destilliert wurde, um Methyl-2-ethyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat, Siedepunkt 130°C bis 134°C (0,05 mm bis 0,1 mm Hg), in Form eines Öles zu ergeben.

Beispiel 4

Natriumborhydrid (430 mg) wurde in einer Portion zu einer gerührten Lösung von Ethyl-4-oxo-4H-3-thiochromancarboxylat (10 g) in Methanol (250 ml) bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0°C gerührt und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die zusammengekommenen Extrakte wurden getrocknet und eingedampft, um ein Öl zu gewinnen, das durch Säulenchromatografie unter Verwendung von Siliciumdioxid mit Hexan/Ether (4:1) als mobile Phase gereinigt wurde, um nach Eindampfen des Lösungsmittels Ethyl-4-oxo-thiochromancarboxylat, Schmelzpunkt 33°C bis 34°C zu gewinnen.

Beispiel 5

Methylmagnesiumbromid (10 ml von 1,5 m Lösung in Toluol/Tetrahydrofuran, 75:25) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten zu einem gerührten Gemisch von Ethyl-4-oxo-4H-3-thiochromancarboxylat (4 g) in trockenem Tetrahydrofuran (100 ml), das Kupfer(II)-chlorid (170 mg) enthielt, unter Stickstoffatmosphäre bei –78°C zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch stehengelassen, um sich auf Umgebungstemperatur zu erwärmen und bei dieser Temperatur wurde es über Nacht belassen. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde in 0,5 m Chlorwasserstoffsäure (60 ml) aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die zusammengekommenen Etherextrakte wurden gewaschen, getrocknet und verdampft, um ein gelbes Öl zu gewinnen, das durch Säulenchromatografie unter Verwendung von Siliciumdioxid mit Hexan/Ether (4:1) als mobile Phase gereinigt wurde. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde Ethyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat in Form eines Öles gewonnen.

Beispiel 6

- a) Ein Gemisch von Ethyl-2-mercaptobenzoat (1,0g), Ethylacrylat (0,6ml) und Pyrrolidin (2 Tropfen) wurde 15 Minuten bei 150°C gehalten. Beim Abkühlen wurde das Gemisch mit Ethylacetat (15ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft, um Ethyl-3-(2-ethoxy-carbonylphenylthio)-propionat zu gewinnen.
- b) Eine Lösung von Ethyl-3-(2-ethoxycarbonylphenylthio)propionat (1,0g) in trockenem Xylen (5ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (0,14g; 50% Dispersion in Mineralöl) in trockenem Xylen (10ml) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch unter Rückflußkühlung 1 Stunde lang gekocht. Während des Abkühlens wurde das Reaktionsgemisch zu Wasser (50ml) zugegeben und dieses Gemisch wurde mit Toluol extrahiert. Die zusammengekommenen Toluol-extrakte wurden getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um Ethyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat in Form eines Öles zu gewinnen.

Beispiel 7

- a) Dimethylloxalat (19,5g) wurde zu einer gerührten Lösung von Natrium (3,8g) in Methanol (140ml) bei 20°C zugegeben. Eine Lösung von 6-Fluor-4-thiochromanon (15,0g) in Tetrahydrofuran (130ml) wurde unter Rühren über einen Zeitraum von 10 Minuten zugegeben und dann wurde die Lösung 4 Stunden bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde auf Wasser (300ml) und Toluol (100ml) aufgeteilt. Die wäßrige Schicht wurde mit 2 M Natriumhydroxid-Lösung basisch eingestellt, getrennt und mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure azidifiziert. Der präzipitierte Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, um Methyl-6-fluor-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat, Schmelzpunkt 107°C bis 108°C, zu gewinnen.
- b) Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 (c) geschildert wurden Methyl-6-fluor-4-oxo-3-thiochromanglyoxylat (10g) und Glaspulver (2,5g) 25 Minuten bei 180°C erhitzt, um ein Öl zu gewinnen, das durch Flash-Chromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Dichlormethan als mobile Phase gereinigt wurde, um ein Öl zu ergeben. Dieses Öl wurde mit Petrolether (Siedepunkt 40°C bis 60°C) verrieben, um einen Feststoff zu ergeben, der durch Filtration gesammelt wurde, um Methyl-6-fluor-4-oxo-3-thiochromancarboxylat, Schmelzpunkt 62°C bis 69°C, zu gewinnen.
- c) Eine Lösung von Methyl-6-fluor-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (3,5g) in trockenem Toluol (20ml) wurde zu einer Lösung zugesetzt, die aus Natrium (1,38g) in trockenem Methanol (60ml) gewonnen wurde. Diese Lösung wurde 10 Minuten unter Rückflußkühlung gekocht, dann wurde sie stehengelassen, um auf Umgebungstemperatur abzukühlen und es wurde Methyljodid (3,74ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 21 Stunden gerührt und anschließend wurde weiteres Methyljodid (3,74ml) zugegeben. Dieses Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückflußkühlung gekocht und dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit Essigsäure neutralisiert und bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf Wasser und Toluol aufgeteilt und die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Toluol gewaschen. Die zusammengekommenen organischen Schichten wurden mit wäßrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen und anschließend getrocknet, filtriert und eingedampft, um ein Öl zu gewinnen, das durch Flash-Chromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Petrolether (Siedepunkt 60°C bis 80°C)/Ethylacetat (85:15) als mobile Phase gereinigt wurde, um Methyl-6-fluor-3-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat, Schmelzpunkt 94°C, zu gewinnen.

Beispiel 8

Eine Lösung von Methyl-6-chlor-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (5,2g) in trockenem Toluol (16ml) und Methanol (16ml) wurde zu einer aus Natrium (1,82g) in trockenem Methanol (26ml) gewonnenen Lösung zugegeben und das Gemisch wurde 10 Minuten unter Rückflußkühlung gekocht. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde Methyljodid (5,2ml) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann 4 1/2 Tage bei Umgebungstemperatur stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Eisessigsäure azidifiziert und anschließend bis zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde auf Toluol und Wasser aufgeteilt.

Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt und mit Toluol gewaschen. Die zusammengekommenen organischen Extrakte wurden mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat, anschließend mit Wasser gewaschen. Dann getrocknet und eingedampft, um ein Öl zu gewinnen, das mit Petrolether (Siedepunkt 60°C bis 80°C) verrieben und filtriert wurde, um Methyl-6-chlor-3-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat, Schmelzpunkt 85°C bis 88°C, zu gewinnen.

Beispiel 9

Eine Lösung von Ethyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (1,5g) in Methanol (5ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Natrium-methoxid (1,5g) in Methanol (25ml) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde Methyljodid (4,6g) zugegeben. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 20 Minuten unter Rückflußkühlung gekocht. Nachdem das Gemisch 16 Stunden bei Umgebungstemperatur stehengelassen wurde, wurde Eisessigsäure (1ml) zugegeben und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde zu Wasser zugegeben und das Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Die zusammengekommenen Etherextrakte wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, anschließend mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft, um nach dem Wiederauskristallisieren aus Methanol Methyl-3-methyl-4-oxothiochroman-3-carboxylat, Schmelzpunkt 79°C bis 81°C, zu ergeben.

Beispiel 10

Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 9 geschildert wurde eine Lösung von Ethyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (4,5g) in trockenem Ethanol (10ml) zu einer Lösung von Natrium (1,75g) in trockenem Ethanol (60ml) unter Rühren zugegeben und mit Methyljodid (13,5g) behandelt, um ein Öl zu gewinnen, das durch Säulenchromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Hexan/Ether (4:1) als mobile Phase abgetrennt wurde, um nach Eindampfen des Lösungsmittels Ethyl-3-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat in Form eines Öles zu gewinnen.

Beispiel 11

p-Toluensulfonsäure (0,2 g) wurde zu einem Gemisch von Methyl-3-methyl-4-oxo-thiochromancarboxylat (8,0 g) und 4-Chlorphenylhydrazin (5,1 g) in trockenem Xylen (800 ml) zugegeben und das Gemisch wurde unter Rückflußkühlung 24 Stunden gerührt und erhitzt, wobei das sich bei der Reaktion bildende Wasser entfernt wurde. Während der Reaktion wurden weitere Portionen von p-Toluensulfonsäure (0,2 g) und 4-Chlorphenylhydrazin (2,5 g) nach 16 Stunden zugegeben und zusätzliche Portionen von p-Toluensulfonsäure (0,2 g) und 4-Chlorphenylhydrazin (1,2 g) wurden nach 21 Stunden zugegeben. Das Gemisch wurde gekühlt, filtriert und dann eingedampft, um ein dunkles Öl zu gewinnen. Das Öl wurde in Methanol aufgelöst, mit Holzkohle gekocht und heiß filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt und 16 Stunden bei 0°C gehalten. Der gewonnene Feststoff wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet, um 2-(4-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 120°C bis 121°C, zu gewinnen.

Beispiele 12 bis 22

Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 11 geschildert wurden Verbindungen der Formel IV durch Reaktion von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI wie in Tabelle 1 im folgenden aufgeführt hergestellt. In Formel V ist $R_3 = CH_3$; $R_5 = H$; $R_{10} = COOCH_3$ und R_8 ist wie in Tabelle 1 angegeben. In Formel VI sind R_6 und R_7 wie in Tabelle 1 angegeben. Dort, wo es bei einem Beispiel zwei Zeilen gibt, wurden die Reaktanten auf der oberen Zeile für die auf der Zeile angegebene Zeit erhitzt und dann weitere Reaktanten zugegeben und das Gemisch wurde für die in der zweiten Zeile angegebene Zeit erhitzt.

Anmerkungen zu Tabelle 1:

- (1): Eine Lösung des Rohproduktes in Ethylacetat wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und vor der Kristallisation eingedampft.
- (2): Das Produkt wurde durch präparative Dünnschichtchromatografie gereinigt, an die sich Methanolkristallisation anschloß.
- (3): Diese Masse des geeigneten Hydrazinhydrochloridsalzes wurde in eine freie Base umgewandelt und direkt verwendet.
- (4): Das Produkt wurde durch Flash-Chromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (99:1) als mobile Phase gereinigt. Das Produkt wurde anschließend aus Methanol kristallisiert.
- (5): Wie in Anmerkung (4), doch das Produkt wurde aus Ethanol kristallisiert.

Tabelle 1

Beispiel	VI		V	Menge der Reaktanten			Rückflußzeit (Stunden)	Schmelzpunkt von IV (°C)	Anmerkungen
	R_6	R_7	R_8	V (g)	VI (g)	Xylen (ml)			
12	F	H	H	3,4	1,81 0,90	300	16 24	127–128	(1) (2)
13	Cl	Cl	H	1,6	1,2	140	24		
14	H	Cl	H	1,6	1,16	100	48	101,5–102,5	(1) (2)
15	Cl	Cl	6-Cl	3,0	2,10 1,05	250	16 16	102–104	
16	CF ₃	H	H	3,0	2,23 1,12	130	16 16	130–133	(1) (2)
17	Br	Cl	H	2,6	2,44 2,44	113	16 16	110–111	
18	F	Cl	H	3,0	2,04 1,02	130	16 24	117–120	(1)
19	CH ₃	Cl	H	3,6	1,72 0,90	130	18 24	125–127	
20	Br	H	H	3,0	2,3 1,2	130	17 24	111–113	(*)
21	SCH ₃	H	H	2,38	2,86 (3)	140	16	117–119	
22	Cl	H	6-F	1,5	1,1 (3) 1,1 (3)	50 50	24 24	121–122	(4)
								121–122	(5)

Beispiel 23

Ein Gemisch von Ethyl-3-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (0,5 g), 4-Chlorphenylhydrazin (0,28 g) und Eisessigsäure (0,2 ml) wurde 20 Stunden unter Rückflußkochen in Xylen (10 ml) erhitzt, wobei das sich bei der Reaktion bildende Wasser entfernt wurde. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch unter reduziertem Druck eingedampft, um ein Öl zu gewinnen, das aus Methanol kristallisiert wurde, um 2-(4-Chlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 119°C bis 120°C, zu gewinnen.

Beispiel 24

a) Eine Lösung von 3-Methyl-4-oxo-3-thiochromancarbonitril (1,0 g) in trockenem Methanol (50 ml) wurde bei –5°C bis 0°C gerührt und mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nachdem die Lösung 5 Tage bei Umgebungstemperatur stehengelassen wurde, wurde das Methanol unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die zusammengekommenen organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um einen Feststoff zu gewinnen, der aus methyliertem Indusriespiritibus wieder auskristallisiert wurde, um 3-Methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxamid, Schmelzpunkt 137°C bis 140°C, zu erhalten.

b) Ein Gemisch von 3-Methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxamid (111 mg), 3,4-Dichlorphenylhydrazin (88,5 mg), Xylen (10 ml) und p-Toluensulfonsäure (0,2 g) wurde 24 Stunden gerührt und unter Rückflußkühlung erhitzt, wobei das sich bildende Wasser entfernt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde in kochendem Methanol digeriert und heiß gefiltert, um einen unlöslichen Gummi zu entfernen. Das Filtrat wurde eingeeengt und abgekühlt, um einen Feststoff zu gewinnen, der durch Filtration gesammelt und dann getrocknet wurde, um 2-(3,4-Dichlorphenyl)-3a-methyl-3a,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 100°C bis 103°C, zu gewinnen.

Beispiel 25

Ein Gemisch von Methyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (2,8 g) (Beispiel 1) und 4-Chlorphenylhydrazin (1,8 g) in Eisessigsäure (5 ml) wurde 25 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei 115°C bis 120°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, filtriert und das Feststoffprodukt wurde mit Essigsäure und Ether gewaschen, um 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 201°C bis 204°C, zu gewinnen.

Beispiele 26 und 27

Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 25 geschildert wurden Verbindungen der Formel III durch Umsetzen von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI, die im folgenden in Tabelle 2 zusammengefaßt sind, hergestellt. In den Verbindungen von Formel V sind $R_{10} = \text{COOCH}_3$, $R_3 = \text{H}$ und R_5 und R_6 wie in Tabelle 2 dargestellt. In den Verbindungen der Formel VI sind R_6 und R_7 wie in Tabelle 2 gezeigt.

Anmerkungen zu Tabelle 2

- (1): Die Reaktanten wurden bei einer Temperatur von 125°C bis 130°C gehalten.
- (2): Die Reaktanten wurden bei einer Temperatur von 115°C bis 120°C gehalten.
- (3): Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Ether verdünnt.
- (4): Rekristallisation aus Methanol
- (5): Rekristallisation aus Dichlormethan/Methanol
- (6): Das Produkt wurde wieder aus Acetonitril auskristallisiert und dann durch Flash-Chromatografie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol (9:1) als mobile Phase gereinigt. Das Produkt wurde anschließend wieder aus Ethylacetat auskristallisiert.

Tabelle 2

Beispiel	V		VI		Menge der Reaktanten		Eisessigsäure (ml)	Zeit (Min.)	Schmelzpunkt von III (°C)	Anmerkungen
	R_5	R_6	R_6	R_7	V	VI				
26	CH ₃	H	Cl	Cl	1,44	1,08	3	30	205–207	(1) (3) (4)
27	CH ₃	H	H	H	3,54	1,90	7	30	206–208	(1) (3)
28	C ₂ H ₅	H	Cl	H	6,90	4,15	12	30	194–196	(2) (3) (5)
29	CH ₃	H	CF ₃	H	4,00	2,98	7	40	200–201	(1) (3)
30	CH ₃	H	Br	H	6,00	4,75	10,5	40	210–211	(1) (3)
31	CH ₃	6-CH ₃	Cl	H	12,5	7,8	20	240	190–192	(2) (6)
32	CH ₃	H	H	Cl	5,0	3,14	8	90	208–212	(2)
33	CH ₃	H	OCH ₃	H	5,10	3,00	9	30	189–191	(1) (3)

Beispiel 34

Ein Gemisch von Ethyl-2-methyl-4-oxo-3-thiochromancarboxylat (0,43 g), 4-Trifluormethylphenylhydrazin (0,30 g) und Eisessigsäure (1 ml) wurde 30 Minuten gerührt und bei 125°C bis 130°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und es wurde Ether (15 ml) zugegeben. Der ausgefällte Feststoff wurde mittels Filtration gesammelt, mit Ether gewaschen und getrocknet, um 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 200°C bis 202°C, zu gewinnen.

Beispiel 35

p-Chloranil (0,5 g) wurde zu einer gerührten Lösung von 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (0,65 g), die wie Beispiel 25 beschrieben hergestellt wurde, in Dimethylsulfoxid (7 ml) zugegeben und das Rühren wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur fortgesetzt. Das Feststoffprodukt wurde gesammelt und mit Dimethylsulfoxid, Aceton und Petrolether (Siedepunkt 62°C bis 68°C) gewaschen. Die gewonnenen Kristalle wurden getrocknet, um 2-(4-Chlorphenyl)-4-methyl-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on, Schmelzpunkt 206°C bis 210°C (Zersetzung), zu erhalten.

Beispiele 36 bis 43

Auf die gleiche Weise wie in Beispiel 35 geschildert wurden Verbindungen der Formel II aus Verbindungen der Formel III, die anschließend in Tabelle 3 aufgeführt werden, hergestellt. R_5 , R_6 , R_7 und R_8 entsprechen den Angaben in Tabelle 3.

Anmerkungen zu Tabelle 3

- (1): Das Produkt wurde mit Ether gewaschen.
- (2): Das Reaktionsgemisch wurde mit Aceton verdünnt. Das Produkt wurde mittels Filtration gesammelt, mit Aceton gewaschen und anschließend wieder aus Dichlormethan/methylierter Industriespiritus (4:1) auskristallisiert.

Tabelle 3

Beispiel	III				Menge der Reaktanten					
	R ₆	R ₈	R ₇	R ₈	III (g)	DMSO (ml)	p-Chlor- anil (g)	Rühr- zeit (h)	Schmelz- punkt von II (°C)	An- merkungen
36 (27)	CH ₃	F	H	H	1,09	12	0,9	1	192–194	
37 (28)	C ₂ H ₅	Cl	H	H	1,2	12	0,9	1	153–155	
38 (29)	CH ₃	CF ₃	H	H	1,00	11	0,688	16	204–205	
39 (30)	CH ₃	Br	H	H	1,5	15	0,989	16	172–174	
40 (33)	CH ₃	OCH ₃	H	H	2,0	20	1,5	6	174–176	
41 (31)	CH ₃	Cl	H	8-CH ₃	1,36	10	0,91	0,25	192–194	(1)
42 (32)	CH ₃	H	Cl	H	1,5	30	1,06	3	178–180	
43 (26)	CH ₃	Cl	Cl	H	2,0	20	1,27	2,25	229–231	(2)

Beispiel 44

Natriumborhydrid (0,11 g) wurde in Portionen zu einem gerührten Gemisch von 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3(2H)-on (0,36 g) in absolutem Ethanol (8 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend in Wasser ausgegossen (60 ml). Der pH-Wert wurde auf 4 bis 5 mit Eisessigsäure eingestellt. Der sich gebildete Feststoff wurde mittels Filtration gesammelt und getrocknet, um 4-Methyl-2-(4-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydro-1/benzothiopyrano/4,3-c/pyrazol-3-(2H)-on, Schmelzpunkt 200°C bis 201°C, zu gewinnen.