

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **150486 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 0111/79

(51) Int.Cl.4: **C 07 D 339/00**

(22) Indleveringsdag: 10 jan 1979

C 07 D 409/06

(24) Løbedag: 19 dec 1974

(41) Alm. tilgængelig: 10 jan 1979

(44) Fremlagt: 09 mar 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 6681/74

(30) Prioritet: 21 dec 1973 CH 18030/73

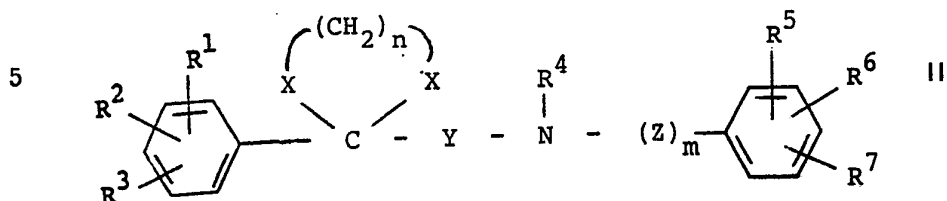
(71) Ansøger: F. *HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT; Grenzacherstrasse 124 - 184, CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Henri *Ramuz, CH.

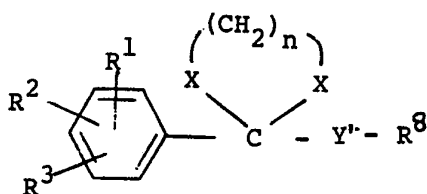
(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) **1,3-dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af farmakologisk aktive andre 1,3-dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser**

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1,3-dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af andre 1,3-dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser med den almene formel II



- hvor R^1 , R^2 og R^3 hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, benzyloxy, phenyl, nitro, trifluormethyl, hydroxy, cyano, di-lavere alkylamino eller lavere alkanoyloxy, eller to nabostillede grupper tilsammen betegner methylendioxy, ethylendioxy eller butadien-1,3-ylen-1,4, R^4 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R^5 , R^6 og R^7 hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller to nabostillede grupper sammen betegner ethylendioxy, X betegner svovl, SO eller SO_2 , Y betegner en ligekædet eller forgrenet, eventuelt hydroxysubstitueret alifatisk carbonhydriddkæde med 2-5 carbonatomer, hvoraf 2-4 af carbonatomerne findes i kæden, Z betegner en ligekædet eller forgrenet, eventuelt hydroxysubstitueret alifatisk carbonhydriddkæde med 1-4 carbonatomer, m betegner 0 eller 1, og n betegner 2 eller 3, hvorhos de som "lavere" betegnede grupper indeholder 1-6 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf,
- 20 hvilke forbindelser har den almene formel I



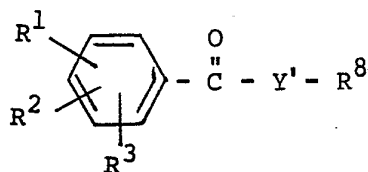
hvor R^1 , R^2 , R^3 , X og n har de ovenfor angivne betydninger, Y' har samme betydning som Y og R^8 betegner halogen, fortrinsvis brom eller chlor, arylsulfonyloxy, hvor "aryl" betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med halogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, nitro og/eller amino, eller R^8 betegner alkylsulfonyloxy med 1-6 carbonatomer eller $Y'-R^8$ betegner en epoxyalkylgruppe med 2-5 carbonatomer.

Betegnelsen "lavere alkyl" angiver her en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 carbonatomer såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert.butyl, amyl eller hexyl. "Lavere alkoxy" betegner en lavere alkylethergruppe, hvor betegnelsen "lavere alkyl" har den ovenfor angivne betydning. "Halogen" omfatter de fire halogenatomer fluor, chlor, brom og iod. "Lavere alkanoyl" betegner en lavere alkanoylgruppe med højst 6 carbonatomer såsom formyl, acetyl, propionyl eller butyryl. Et eksempel på arylsulfonyloxy er tosyloxy, og et eksempel på alkylsulfonyloxy er mesyloxy.

Forbindelserne med den ovenfor angivne almene formel II har værdifulde coronardilaterende egenskaber.

Foretrukne forbindelser med den almene formel II er sådanne, hvor R^4 betegner methyl eller ethyl, og X betegner svovl eller SO_2 . Som eksempler på foretrukne forbindelser med den almene formel I kan angives forbindelser, i hvilke ét af symbolerne R^1 , R^2 og R^3 betegner hydrogen, og de andre betegner lavere alkoxy, især methoxy, eller sammen betegner butadien-1,3-ylen-1,4, eller to af symbolerne R^1 , R^2 og R^3 betegner hydrogen, og det tredje betegner nitro.

Forbindelserne med den almene formel I kan fx fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel III



III

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^8 og Y' hver har den ovenfor angivne betydning, omsættes med en forbindelse med den almene formel IV



- 5 hvor n har den ovenfor angivne betydning, og en vunden forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner svovl, om ønsket ved oxidation omdannes til en tilsvarende forbindelse, hvor X betegner SO eller SO_2 .

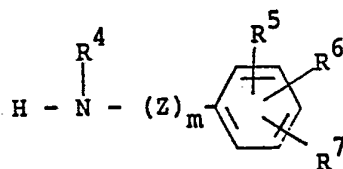
- 10 Omsætningen af en forbindelse med den almene formel III med en forbindelse med den almene formel IV kan udføres på i og for sig kendt måde. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et under reaktionsbetingelserne inert, organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i et polært opløsningsmiddel såsom halogenerede carbonhydrider, fx chloroform eller methylenchlorid, eller i ethylenglycoldimethylether.

- 15 Omsætningen udføres også hensigtsmæssigt i nærværelse af et vandfraspaltende middel såsom svovlsyre, hydrogenhalogenidsyrer eller phosphorsyre ved en temperatur mellem ca. 0°C og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis ved stuetemperatur.

- 20 Omdannelsen af en vunden forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner svovl, til en forbindelse, hvor X betegner SO eller SO_2 , kan udføres på i og for sig kendt måde, fx ved oxidation med en persyre, fx pereddikesyre, perphthalsyre eller m -chlorperbenzoesyre. Pereddikesyre kan fx dannes in situ ud fra iseddike og hydrogenperoxid.

- 25 De ovenfor anvendte forbindelser med den almene formel III er for en dels vedkommende kendte og for en dels vedkommende hidtil ukendte. Forbindelserne kan fremstilles på i og for sig kendt måde, fx analogt med fremstillingen af de kendte forbindelser.

- 30 Omdannelsen af en forbindelse med den almene formel I til en forbindelse med den almene formel II kan udføres ved, at en forbindelse med den almene formel I omsættes med en forbindelse med den almene formel VII



VII

hvor R^4 - R^7 , Z og m hver har den for den almene formel II ovenfor angivne betydning.

- Omsætningen af en forbindelse med den almene formel I med en forbindelse med den almene formel VII udføres på i og for sig kendt måde. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et under reaktionsbetingelserne inert organisk opløsningsmiddel såsom en ether, fx dibutylether, dioxan eller tetrahydrofuran, en alkanol såsom ethanol eller propanol, et aromatisk carbonhydrid såsom benzen, toluen eller xylen eller i acetonitril, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid. Omsætningen kan udføres ved en temperatur mellem ca. stuetemperatur og reaktionsblandingens tilbagesvalingstemperatur. Omsætningen udføres fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperaturen. Såfremt der fraspaltes syre ved omsætningen, udføres denne hensigtsmæssigt i nærværelse af en base, fx en tertiær amin såsom trimethylamin, N-ethyl-N,N-diisopropylamin eller N,N-dimethylanilin.

Opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler:

EKSEMPEL 1

- 74,7 g 3,4-dimethoxybenzaldehyd opløses i 1250 ml chloroform, der tilsættes 50 ml 1,3-propandithiol og afkøles under omrøring ved 0°C. Der tilsættes 20 ml bortrifluoridetherat, og reaktionsblandingen lades henstå i 18 timer i køleskab. Derefter vaskes blandingen tre gange successivt med 500 ml af en 7%'s kaliumhydroxidopløsning og 500 ml af en 10%'s natriumchloridopløsning. De organiske ekstrakter forenes,

tørres med magnesiumsulfat og inddampes. Remanensen omkrystalliseres to gange af ether. Der fås 102,6 g 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian med smeltepunkt 99-101°C.

På analog måde fremstilles

- 5 2-phenyl-m-dithian med smeltepunkt 72-73°C (af CH_2Cl_2 /isopropyl-ether).

EKSEMPEL 2

- 60 g 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian (fremstillet ifølge eksempel 1) opløses i 470 ml iseddike, og ved stuetemperatur tilsættes 235 ml 30%'s
10 hydrogenperoxid, hvorved opløsningens temperatur stiger indtil ca. 40°C. Opløsningen lades henstå natten over ved stuetemperatur. Derefter opvarmes blandingen i 2 timer ved 100°C. Efter afkøling til stuetemperatur frafiltreres det krystallinske bundfald, som vaskes med iseddike, tørres natten over i vakuum ved 60°C og derefter om-
15 krystalliseres af acetonitril. Der fås 57,1 g 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-1,1,3,3-tetraoxid med smeltepunkt 243-245°C.

EKSEMPEL 3

- I en 1 liters rundkolbe anbringes 500 g polyphosphorsyre og 69 g veratrol. Der tilsættes i én portion 61 g 4-chlorsmørsyre, hvorved tem-
20 peraturen stiger til 55°C. Efter 1 times omrøring hældes hele blandingen på is. Derefter ekstraheres blandingen med en blanding af ether og methylenchlorid (3:1). De organiske ekstrakter vaskes med vand og derefter med en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, ekstraheres derefter med vand, tørres med magnesiumsulfat og inddampes i
25 vakuum. Den resulterende krystalgrød omkrystalliseres af ether. Der fås 62,9 g 3,4-dimethoxy- α -chlorbutyrophenon med smeltepunkt 91-92°C.

10,9 g 3,4-dimethoxy- α -chlorbutyrophenon opløses i 120 ml chloroform, og ved stuetemperatur tilsættes 5 ml 1,3-propandithiol og 1 ml

- bortrifluoridetherat. Efter 1 times omrøring ved stuetemperatur vaskes chloroformopløsningen tre gange med vand, tre gange med en 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med vand. De organiske faser tørres med magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Den olieagtige remanens opløses straks ved 0-5°C i 500 ml chloroform, og der tilsættes 45,7 g fast m-chlorperbenzoesyre på en sådan måde, at reaktionstemperaturen ikke stiger over 5°C. Blandingen lades derefter henstå i 64 timer i køleskab. Den organiske fase vaskes tre gange med en 1N natriumhydroxidopløsning og tre gange med vand, tørres med magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Remanensen omkrystalliseres af methylenchlorid/isopropylether. Der fås 2-(3-chlorpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-1,1,3,3-tetraoxid med smeltepunkt 183-184°C.

EKSEMPEL 4

- 15 19,63 g 2-phenyl-m-dithian opløses i 300 ml tetrahydrofuran. Ved en temperatur på -70°C tildryppes langsomt under tilledning af argon 43,5 ml af en opløsning af butyllithium i hexan. Blandingen omrøres ved -20°C i i alt 1,5 timer. Den resulterende røde opløsning sættes ved -70°C til en opløsning af 15,74 g 1,3-bromchlorpropan i 250 ml absolut tetrahydrofuran. Den resulterende opløsning lades henstå i 1 time ved -20°C og i 1 time ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og den olieagtige remanens optages i ether. Den etheriske fase vaskes med en 1N natriumhydroxidopløsning og med vand, tørres med magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Det resulterende 2-(3-chlorpropyl)-2-phenyl-m-dithian peroxideres ved 0-5°C med m-chlorperbenzoesyre i chloroform på analog måde som beskrevet i det foregående eksempel. Der fås efter omkrystallisation af ethylacetat 2-(3-chlorpropyl)-2-phenyl-m-dithian-1,1,3,3-tetraoxid med smeltepunkt 182°C.

EKSEMPEL 5

- 9,6 g 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-1,1,3,3-tetraoxid (fremstillet ifølge eksempel 2) opløses i 35 ml dimethylformamid, og under omrøring under argon tilsættes ved stuetemperatur 1,2 g natriumhydrid.
- 5 Suspensionen omrøres i yderligere 0,5 time ved 40°C og afkøles derefter, og der tilsættes 2,8 g epichlorhydrin. Derefter opvarmes blandingen i 16 timer ved 100°C. Efter afkøling til stuetemperatur hældes suspensionen på vand, og det olieagtige produkt ekstraheres med chloroform. Efter afdampning af opløsningsmidlet chromatograferes
- 10 remanensen på silicagel med chloroform/ethanol (98:2). Det resulterende 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(2,3-epoxypropyl)-m-dithian-1,1,3,3-tetraoxid omkrystalliseres af methylenchlorid/ethanol og har smeltepunkt 175-176°C.

EKSEMPEL 6

- 15 76,9 g 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian (fremstillet ifølge eksempel 1) opløses i 900 ml absolut tetrahydrofuran, opløsningen afkøles til -70°C, og der tilsættes 128 ml af en butyllithiumopløsning på en sådan måde, at temperaturen ikke stiger over -60°C. Blandingen holdes derefter i 2 timer ved -20°C, hvorved der dannes et bundfald. Der-
- 20 efter afkøles blandingen til -70°C, og der tilsættes 47,3 g 1,3-bromchlorpropan i 750 ml absolut tetrahydrofuran. Blandingen holdes derefter i 1 time ved -20°C og i 1 time ved stuetemperatur. Derefter afdampes tetrahydrofuranet, og remanensen optages i ether og ekstraheres. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås 2-(3-chlorpropyl)-2-
- 25 (3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian.

- 55,25 g 2-(3-chlorpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian opløses i 500 ml iseddike. Under omrøring tildryppes ved 5°C i løbet af 2 timer en opløsning af 34 g 30% hydrogenperoxid i 300 ml iseddike. Blandingen lades derefter henstå i 60 timer ved stuetemperatur og ind-
- 30 dampes derefter i vakuum ved 40°C. Den resulterende olie chromatograferes på 1,5 kg silicagel med chloroform/ethanol (først 98:2, derefter 95:5). Der fås efter omkrystallisation af acetonitril 2-(3-

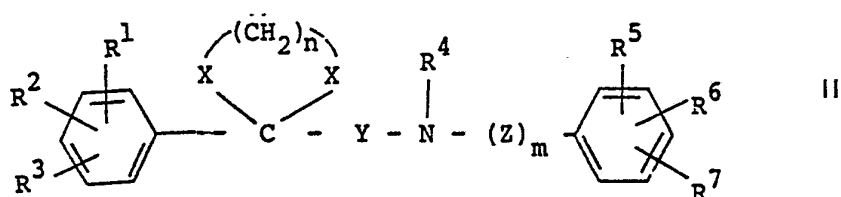
chlorpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-1,3-dioxid med smeltepunkt 163-164°C (diastereomerblanding).

EKSEMPEL 7

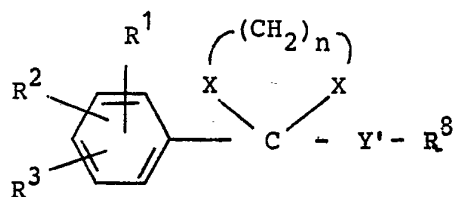
- Til 10,4 g 2-(3-chlorpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-1,1,-
 5 3,3-tetraoxid sættes 5,11 g N-methylhomoveratrylamin, 30 ml N-ethyl-N,N-diisopropylamin og 70 ml dimethylformamid. Opløsningen opvarmes ved 120°C i 6 timer. Den afkølede blanding hældes derefter på is og ekstraheres tre gange med ethylacetat. De organiske ekstrakter vaskes med vand, tørres med magnesiumsulfat og indampes i
 10 vakuum. Den resulterende olie opløses i acetone, og der tilsættes 6N dioxanisk hydrogenchloridopløsning. Det frafiltrerede bundfald omkrystalliseres af acetone. Der fås N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-N-methyl-3-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-m-dithian-2-yl]propylamin-1,1,3,-3-tetraoxid-hydrochlorid med smeltepunkt 167-169°C.

15 PATENTKRAV

1. 1,3-Dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af andre 1,3-dithiolanyl(2)- eller 1,3-dithianyl(2)-forbindelser med den almene formel II



- hvor R^1 , R^2 og R^3 hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, benzyloxy, phenyl, nitro, trifluormethyl, hydroxy, cyano, di-lavere alkylamino eller lavere alkanoyloxy, eller to nabostillede grupper tilsammen betegner methylendioxy, ethylendioxy eller butadien-1,3-ylen-1,4, R^4 betegner hydrogen eller lavere alkyl, R^5 , R^6 og R^7 hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller to nabostillede grupper sammen betegner ethylendioxy, X betegner svovl, SO eller SO_2 , Y betegner en ligekædet eller forgrenet, eventuelt hydroxysubstitueret alifatisk carbonhydridkæde med 2-5 carbonatomer, hvoraf 2-4 af carbonatomerne findes i kæden, Z betegner en ligekædet eller forgrenet, eventuelt hydroxysubstitueret alifatisk carbonhydridkæde med 1-4 carbonatomer, m betegner 0 eller 1, og n betegner 2 eller 3, hvorhos de som "lavere" betegnede grupper indeholder 1-6 carbonatomer, eller syreadditionssalte deraf, kendet ved, at de har den almene formel I



- hvor R^1 , R^2 , R^3 , X og n har de ovenfor angivne betydninger, Y' har samme betydning som Y, og R^8 betegner halogen, fortrinsvis brom eller chlor, arylsulfonyloxy, hvor "aryl" betegner en phenyl-gruppe, der eventuelt er substitueret med halogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, alkoxy med 1-6 carbonatomer, nitro og/eller amino, eller R^8 betegner alkylsulfonyloxy med 1-6 carbonatomer eller Y'- R^8 betegner en epoxyalkylgruppe med 2-5 carbonatomer.

2. Forbindelser ifølge krav 1,

- kendet ved, at et af symbolerne R^1 , R^2 og R^3 betegner hydrogen, og de andre betegner lavere alkoxy, især methoxy, eller tilsammen betegner butadien-1,3-ylen-1,4.

3. Forbindelser ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at X betegner svovl eller SO_2 , og n be-
tegner 3.
4. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3,
- 5 k e n d e t e g n e t ved, at Y betegner gruppen med formlen
 $-(\text{CH}_2)_3-$.
5. Forbindelser ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,
k e n d e t e g n e t ved, at R^1 , R^2 og R^3 sammen med benzenrin-
gen betegner 3,4-dimethoxyphenyl, X betegner SO_2 , og n betegner 3.

Frømdragne publikationer:

DK ansøgninger nr. 5148/65 (patent nr. 118633), 1644/68.
US patent nr. 2701253.