DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(19) **DD** (11) **259 400 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 271/12**
C 07 D 285/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 301 996 0 (22) 21.04.87 (44) 24.08.88

(71) siehe (73)
(72) Heitzmann, Markus, Dr., DE
(73) Sandoz AG, 4002 Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Benzoxa- bzw. Benzothiadiazol-Derivaten

(55) einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung von Ausgangsverbindungen für ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch aktiven 4-substituierten 2,1,3-Benzoxa- oder 2,1,3-Benzothiadiazolverbindungen

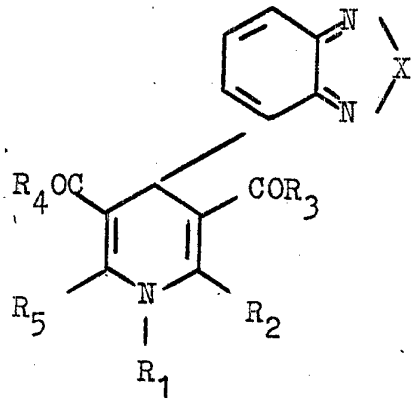
(57) In dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von 2,1,3-Benzoxadiazol- bzw. 2,1,3-Benzothiadiazol-4-carboxaldehyd erfolgt eine Umsetzung des 2,1,3-Benzoxadiazols bzw. des 2,1,3-Benzothiadiazols mit einer organischen Alkalibase in das entsprechende 4-(2,1,3)-Benzoxadiazolid- bzw. 4-(2,1,3)-Benzothiadiazolidsalz und anschließende Formylierung des somit erhaltenen Salzes. Diese Aldehyde sind wichtige Ausgangsstoffe für die Herstellung von pharmakologisch aktiven 4-(2,1,3-Benzoxa- oder -thiadiazol-4-yl)-1,4-dihydropyridinen.

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 2,1,3-Benzoxthiadiazol-4-carboxaldehyd, **dadurch gekennzeichnet,** daß man das 2,1,3-Benzoxadiazol- bzw. 2,1,3-Benzoxadiazol bzw. das 2,1,3-Benzothiadiazol mit einer organischen Alkalibase in das entsprechende 4-(2,1,3)-Benzoxadiazolid- bzw. 4-(2,1,3)-Benzothiadiazolidsalz umsetzt und anschließend das somit erhaltene Salz formyliert.
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 2,1,3-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd, **dadurch gekennzeichnet,** daß man das 2,1,3-Benzoxadiazol mit einer organischen Alkalibase in das entsprechende 4-(2,1,3)-Benzoxadiazolidsalz umsetzt und anschließend das somit erhaltene Salz formyliert.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet,** daß man zur Salzbildung als organischer Alkalibase eine Lithiumbase verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß man als Lithiumbase Butyllithium, Lithiumdicyclohexylamid, Lithium-(2,2,6,6)-tetramethylpiperidid, Lithiumisopropylcyclohexylamid oder Lithiumdiisopropylamid verwendet.
5. Verwendung der nach dem Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 und 2 erhaltenen 2,1,3-Benzoxadiazol- und 2,1,3-Benzothiadiazol-4-carboxaldehyd, **dadurch gekennzeichnet,** daß sie zur Herstellung von pharmakologisch aktiven 4-substituierten 2,1,3-Benzoxa- oder 2,1,3-Benzothiadiazolverbindungen eingesetzt werden.
6. Verwendung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß sie zur Herstellung von 4-(2,1,3-Benzoxa- oder -thiadiazol-4-yl)-1,4-dihydropyridinen eingesetzt werden.
7. Verwendung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß sie zur Herstellung von Dihydropyridin- Derivaten der Formel II,



II

eingesetzt werden,
worin

R_1	Wasserstoff, (C_{1-6})Alkyl, (C_{3-6})Alkenyl oder Alkinyl, (C_{3-7}) Cycloalkyl, (C_{4-8}) Cycloalkylalkyl, (C_{7-9})Phenylalkyl oder (C_{9-12})Phenylalkyl, dessen Phenylring unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert ist und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Hydroxy oder (C_{1-4})Alkyl oder -Alkoxy darstellen.
R_2 und R_5	unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_{1-6})-Alkyl,
R_3 und R_4	unabhängig voneinander (C_{1-6})Alkyl, (C_{3-6})Alkenyl oder -Alkinyl, (C_{3-7})Cycloalkyl, (C_{4-8})Cycloalkylalkyl, (C_{1-6})Alkoxy, (C_{2-6})Hydroxyalkoxy, (C_{3-6})Alkoxyalkoxy, (C_{4-8})Hydroxyalkoxyalkoxy, (C_{3-6})Alkenyloxy oder -Alkinyloxy, (C_{3-7})Cycloalkyloxy oder (C_{4-8})Cycloalkylalkoxy sind, und
X	Sauerstoff oder Schwefel ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet,** daß sie zur Herstellung von 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (Verbindung A) und vom 4-(2,1,3-Benzoxxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-3-methoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridin-5-carbonsäureisopropylester (Verbindung 8) eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazolderivaten, besonders 4-substituierten Derivaten, beispielsweise 4-Benzofurazanderivaten.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

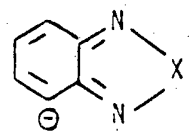
(2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd ist eine bekannte Verbindung (s. Z. B. D. Dal Monte, E. Sandri und W. Ceré, Annali di Chimica Roma, **60**, S. 801–814 [1970] und ist, durch Anwesenheit der Formylgruppe in Stellung 4, ein brauchbares Zwischenprodukt für 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-2,6-dimethylpyridin-3,5-dicarbonsäure-diäthylester (hiernach Verbindung A genannt) und 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-3-methoxycarbonyl-2,6-dimethylpyridin-5-carbonsäureisopropylester (hiernach Verbindung B genannt) und andere 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediester, und deren Derivate, welche im EP-PS Nr. 150 und in den DE-OS Nr. 2'949'491 und Nr. 2'949'464 beschrieben worden sind und deren Inhalt durch deren Hinweis hier miteinbezogen wird.
Diese Verbindung ist durch eine mehrstufige Synthese über 4-Methyl-(2,1,3)-benzoxadiazol aus 3-Methyl-2-nitro-phenylamin hergestellt worden. Die Produktion ist nicht im kommerziellen Maßstab geeignet, 3-Methyl-2-nitro-phenylamin oder dessen Precursor 3-Methyl-2-nitro-benzoesäure sind nämlich nicht leicht verfügbar.
Die oben erwähnten Patentschriften beschreiben ebenfalls 4-(2,1,3-Benzthiadiazol-4-yl)-1,4-dihydro-3,5-dicarbonsäurediester und deren Derivate, für die das (2,1,3)-Benzthiadiazol-4-carboxaldehyd ein bekanntes Ausgangsprodukt ist. Dieses Carboxaldehyd ist in Chemistry of Heterocyclic Compounds (Khimya Geterotsiklicheskikh Soedinenii) 818–820 (1967) beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von günstigen Ausgangsverbindungen für die Synthese von pharmakologisch aktiven 4-substituierten 2,1,3-Benzoxa- oder 2,1,3-Benzothiadiazolverbindungen.

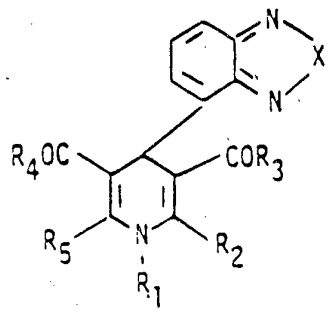
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindungen aufzufinden.
Es wurde nun gefunden, daß (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol-4-carboxaldehyd aus (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol über das Anion 4-(2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazolid hergestellt werden kann, wobei besonders das (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd in hoher Ausbeute gewonnen wird.
Überraschend war, daß das (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol-Ringsystem nicht zersetzt wird, wenn das Anion gebildet wird, und daß die Reaktion des Anions mit einem Formylierungsmittel spezifisch besonders in 4-Stellung des Ringsystems erfolgt.
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol-4-carboxaldehyd, dadurch gekennzeichnet, daß (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol mit einer organischen Alkalibase in ein 4-(2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiasolidsalz umgesetzt und dieses Salz formyliert wird.
Das 4-(2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazolidsalz wird zur Formylierung am besten mit einem N-disubstituierten Formamid umgesetzt und das resultierende Addukt hydrolysiert.
Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls ein 4-(2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazolidsalz, besonders als Salz aus einem Anion



worin X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet.
Die Anionbildung kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Besonders wird unter stark basischen Bedingungen gearbeitet. Zweckmäßig wird eine Lithiumbase zur Bildung des Anions verwendet.
Beispiele solcher Basen sind Butyllithium, Lithiumdicyclohexylamid, Lithium(2,2,6,6)-tetramethylpiperidid, Lithiumisopropylcyclohexylamid oder Lithiumdiisopropylamid.
Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel ausgeführt, daß sich aprotisch gegenüber sehr starken Basen verhält. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise ein polares Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder ein nichtpolares Lösungsmittel, wie Toluol, Benzol oder Cyclohexan.
Geeignete Reaktionstemperaturen liegen etwa zwischen −50°C und −100°C.
Die Umsetzung wird zweckmäßig unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt, vorzugsweise in einer inerten Gasatmosphäre.
Ein 4-(2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazolidsalz ist ein brauchbares Zwischenprodukt, nicht nur für (2,1,3)-Benzoxa- oder thiadiazol-4-carboxaldehyd, sondern auch für eine große Verschiedenheit pharmakologisch aktiver 4-substituierter (2,1,3)-Benzoxa- oder thiadiazol-Verbindungen.
Das Salz kann in konventioneller Weise unter Verwendung eines geeigneten Formylierungsmittels formyliert werden. Aus einem N-disubstituierten Formamidderivat, in welchem vorzugsweise einer der Substituenten ein Alkylrest, wie Methyl, ist, kann ein Salz gebildet werden. Beispiele solcher Formamidderivate sind z. B. Dimethylformamid oder N-methyl-N-phenylformamid.
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, besonders einem solchen wie Tetrahydrofuran, Toluol, Benzol oder Cyclohexan ausgeführt.
Vorzugsweise wird eine Lösung des Anions zu dem N-disubstituierten Formamid zugefügt.
Geeignete Temperaturen sind zwischen etwa −30°C und 100°C. Die Reaktion wird vorzugsweise unter wasserfreien Bedingungen und in einer inerten Gasatmosphäre ausgeführt.

Das Reaktionsgemisch kann in konventioneller Weise hydrolysiert werden, z.B., indem vorzugsweise zwischen −80°C und Zimmertemperatur Wasser zugefügt wird. Das gebildete Aldehyd kann in konventioneller Weise z.B. durch Kristallisation, Vakuumdestillation oder durch Bisulfitaddukt-Bildung isoliert und gereinigt werden. Wenn erwünscht, kann es natürlich auch ohne es zu isolieren weiterverarbeitet werden.
Wie oben angegeben, ist der (2,1,3)-Benzoxa- oder -thiadiazol-4-carboxaldehyd ein brauchbares Derivat für eine große Verschiedenheit anderer Verbindungen, wie die oben erwähnten Verbindungen A und B. Diese Verbindungen A und B können dadurch, daß die Oxogruppe des Formylrestes durch eine geeignete Aminobivinylengruppe ersetzt wird, hergestellt werden. Geeignete Verbindungen sind im allgemeinen Dihydropyridin-Derivate der Formel II



II

worin

R_1	Wasserstoff, (C_{1-6})Alkyl, (C_{3-6})Alkenyl oder -Alkinyl, (C_{3-7})Cycloalkyl, (C_{4-8}Cycloalkylalkyl, (C_{7-9})Phenylalkyl oder (C_{9-12})Phenylalkyl, dessen Phenylring unsubstituiert oder mono-, di- oder trisubstituiert ist und die Substituenten unabhängig voneinander Halogen, Hydroxy oder (C_{1-4})Alkyl oder -alkoxy darstellen,
R_2 und R_5	unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_{1-6})-Alkyl,
R_3 und R_4	unabhängig voneinander (C_{1-6}Alkyl, (C_{3-6})Alkenyl oder -Alkinyl, (C_{3-7})Cycloalkyl, (C_{4-8})Cycloalkylalkyl, (C_{1-6})Alkoxy, (C_{2-6})Hydroxyalkoxy, (C_{3-6})Alkoxyalkoxy, (C_{4-8})Hydroxyalkoxyalkoxy, (C_{3-6}) Alkenyloxy oder -Alkinyloxy, (C_{3-7})Cycloalkyloxy oder (C_{4-8})Cycloalkylalkoxy sind, und
X	Sauerstoff oder Schwefel ist.

Dieses Verfahren wird in Einzelheiten im Europäischen Patent Nr. 150, und in den DOS Nr. 2'949'491 und Nr. 2'949'464 beschrieben. So wird für Verbindung A der 1,4-Dihydropyridinrest zweckmäßig aus Acetessigsäureäthylester und einem Ammoniumsalz synthetisiert. Für Verbindung B wird der 1,4-Dihydropyridinrest zweckmäßig aus dem Acetessigsäureisopropylester und dem β-Aminocrotonsäuremethylester synthetisiert. Die Reaktion wird kommerziell in Lösung durchgeführt, z.B. in Aethanol, Dioxan, Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin, Toluol, Heptan und Essigsäure.
Geeignete Reaktionstemperaturen sind etwa 20°C bis 160°C, vorzugsweise etwa 60°C bis 120°C.
Die Verbindungen der Formel II sind brauchbar zur Behandlung von Koronarinsuffizienz.
(2,1,3)-Benzoxadiazol ist leicht herstellbar, z.B. durch Oxydation von ortho-Nitrophenylamin (s. Org. Syn. Coll. Vol. IV, S. 74) gefolgt von einer Reduktion des entstandenen Benzofuroxans (J.H. Boyer und S.E. Ellzey, J. Org. Chem. **26**, 4684 [1961]).

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden und sind nicht korrigiert.

Beispiel 1: Herstellung des (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyds
23,1 kg einer 20%igen Lösung von Butyllithium in Cyclohexan wird zu einem Gemisch von 7,9 kg Diisopropylamin und 35 l Tetrahydrofuran bei −20°C zugefügt. Die Lösung wird bis auf −75°C abgekühlt, wonach 8,5 kg (2,1,3)-Benzoxadiazol in 35 l Tetrahydrofuran bei dieser Temperatur zugefügt werden. Das Gemisch wird während 35 Minuten gerührt und bildet das 4-(2,1,3)-Benzoxadiazolidsalz.
Das Gemisch wird dann bei −75°C zu 8,4 kg Dimethylformamid und 30 l Tetrahydrofuran zugefügt, wonach ein Addukt gebildet wird. 62 l eines Gemisches aus Wasser und Essigsäure (3:1) werden zugefügt. Für die Aufarbeitung werden 45 l Toluol bei Zimmertemperatur zugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt.
Das Rohprodukt (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd wird folgendermaßen isoliert:
Die organische Phase wird durch Verdampfen bis auf etwa die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens reduziert. 90 l Hexan werden zugefügt und das braunkristalline Rohprodukt abfiltriert. Smp.: 100–104°C.
Der reine (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd wird folgendermaßen isoliert:
Die organische Phase wird während einer ½ Stunde mit 20,5 l einer 40%igen Lösung von Natriumbisulfit in Wasser gerührt, wobei das Bisulfitaddukt gebildet wird. Die wäßrige Phase wird abgeschieden. 140 l Aetnylacetat und 53 l einer 40%igen Lösung von Formaldehyd in Wasser zugefügt. Das Gemisch wird eine halbe Stunde gerührt. Die organische Phase wird abgeschieden, mit Wasser gewaschen und konzentriert. 21 l Hexan werden zugefügt und das rein kristalline (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd wird abfiltriert Smp.: 107–109°C.

Beispiel 2: Herstellung von Dihydropyridin-Verbindungen
a) 59 g des rohen (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd, hergestellt gemäß Beispiel 1, 130 g Acetessigsäureethylester, 40 g Ammoniumacetat und 240 ml Ethanol werden unter Rückfluß des Lösungsmittels während 3 Stunden umgesetzt. Dann werden 370 ml Wasser zugefügt und das Gemisch bis auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die rohe kristalline Verbindung A wird abfiltriert. Smp. 151–154°C. Rekristallisation in Toluol und Ethanol liefert die reine Verbindung A mit Smp. 154–155°C.

b) Ein Gemisch von 74 g des reinen (2,1,3)-Benzoxadiazol-4-carboxaldehyd, hergestellt gemäß Beispiel 1, 83 g Acetessigsäureisopropylester, 750 ml Toluol, 3 g Essigsäure und 2 g Piperidin werden unter Rückfluß während 2 Stunden in einem Wasserabscheider erhitzt. 63 g β-Aminocrotonsäuremethylester werden zugefügt und das Ganze wird weitere 6 Stunden reagieren gelassen. Das Gemisch wird auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens konzentriert und mit 1000 ml Cyclohexan behandelt. Die rohkristalline Verbindung B wird abfiltriert. Smp. 160–162 °C. Rekristallisation in Ethanol liefert das reine Produkt mit Smp. 167–168 °C.