



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 2918/82

(22) Indleveringsdag: 29 jun 1982

(41) Alm. tilgængelig: 31 dec 1982

(44) Fremlagt: 18 jul 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jun 1981 FR 8113067

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 495/04

(71) Ansøger: *SANOFI; 40 Avenue George V; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Bousquet; FR, Alain *Heymes; FR

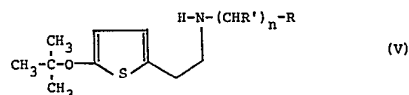
(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)-pyridin-2-onderivater

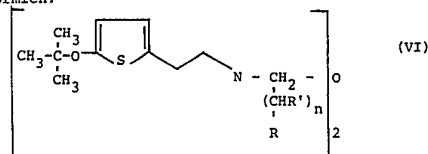
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

gruppe, og n er 0 eller et helt tal fra 1 til 4, ved om-sætning af en forbindelse af formlen:

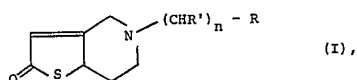


med formaldehyd, H-CHO, til fremstilling af en forbindelse af formlen:



2918-82

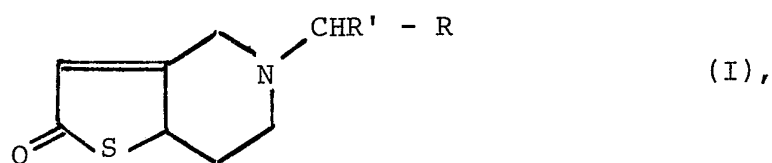
Fremgangsmåde til fremstilling af 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)-pyridin-2-onderivater af formlen:



hvor R betegner hydrogen eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét halogenatom eller en lavere alkyl-, lavere alkoxy-, nitro-, carboxy-, alkoxy-carbonylgruppe, R' betegner hydrogen eller en lavere alkyl-

og derpå behandling af forbindelsen (VI) med tør salt-syre til opnåelse af et derivat af formlen (I). Fremgangsmåden er meget enkel og let at gennemføre og giver et stort udbytte af de ønskede derivater af formlen (I).

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstillingen af 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)-pyridin-2-onderivater af formlen (I):

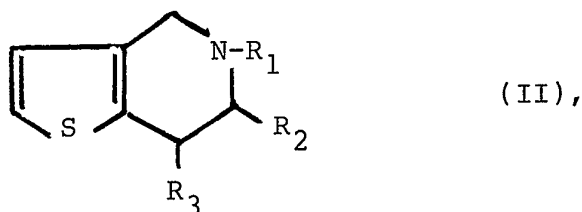


hvor R betegner hydrogen eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst ét halogenatom eller en lavere alkyl-, lavere alkoxy-, nitro-, carboxy-, alkoxycarbonylgruppe; og R' betegner hydrogen eller en lavere alkylgruppe.

Nævnte forbindelser, som udøver blodplade-antiaggregerende egenskaber og anti-thromboseegenskaber er beskrevet i de tre danske patentansøgninger nr. 4806/81, 4807/81 og 5207/81.

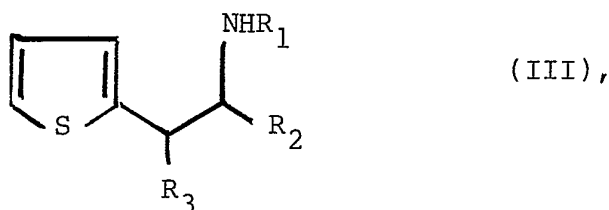
De i nævnte ansøgninger beskrevne fremgangsmåder resulterer imidlertid ikke i særligt høje udbytter, set fra et industrielt synspunkt.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en enkel, let gennemførlig fremgangsmåde med et højere samlet udbytte i forhold til den kendte teknik til fremstillingen af forbindelser af formlen (I). Man må huske på, at dansk patentskrift nr. 136.653 omhandler en fremgangsmåde til fremstillingen af thienopyridiner af formlen (II):



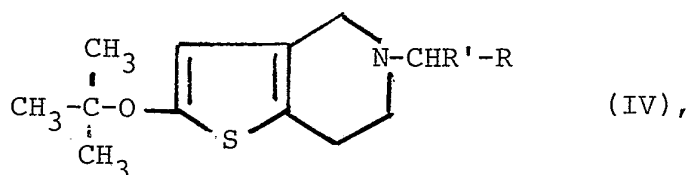
hvor R_1 betegner en eventuelt substitueret alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, og R_2 og R_3 betegner hydrogen eller

en lavere alkyl-, aryl- eller heterocyklisk gruppe, ved en tottrins ringslutning af forbindelser af formlen (III):



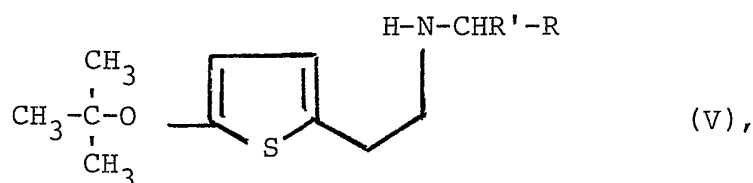
hvor der først omsættes med formaldehyd i vandigt medium, hvorefter det dannede mellemprodukt isoleres og omsættes med tørt hydrogenchlorid under vandfri betingelser.

Desuden omhandler dansk patentansøgning nr. 4807/81 omdannelsen af derivater af formlen (IV)



hvor i R' og R har i forbindelse med formlen (I) definerede betydninger, til forbindelser af formlen (I) "ved opvarmning til temperaturer mellem 80 og 180°C i nærværelse af en uorganisk eller organisk syre". Denne kendte fremgangsmåde kompli-
ceres af den nødvendige høje reaktionstemperatur.

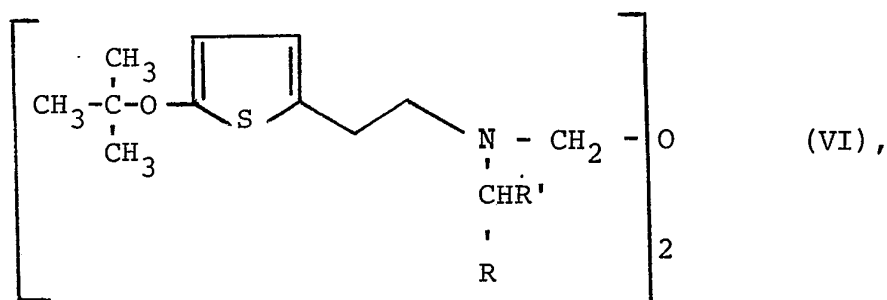
Det har nu vist sig, at man ved at anvende de ovenfor nævnte ringslutningsbetingelser, som blev anvendt til fremstillingen af derivater af formlen (II) ud fra forbindelser af formlen (III), til omsætning af derivaterne af formlen (V):



hvor R og R' har de ovenfor definerede betydninger, kan fremstille forbindelser med formel (I), direkte og under mindre besværlige betingelser, under opnåelse af tilfredsstillende udbytter. Til de nævnte mindre besværlige betingelser hører især temperaturen, idet forbindelserne med formel (I) nu overraskende kan fremstilles ved lav temperatur, såsom ved stuetemperatur. Dette er en stor fordel ved syntese af forbindelser med formel (I), der hidtil kun kunne fremstilles ved høje temperaturer ($80-180^{\circ}\text{C}$, såsom 150°C).

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til fremstilling af forbindelserne af formel (I) er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. Den omfatter følgende:

- a) Omsætning under kraftig omrøring ved stuetemperatur af et derivat af formel (V) med formaldehyd i vandigt medium til fremstilling af et reaktionsprodukt, der forventes at have strukturformlen (VI):



- b) derpå behandling af forbindelse (VI) isoleret i et andet trin med tørt HCl i et vandfrit medium, såsom et aprotisk polært opløsningsmiddel, ved en temperatur fra -20 til $+50^{\circ}\text{C}$.

Det er specielt vigtigt, at additionsproduktet af formaldehyd (som anvendes i en mængde på 1 - 5 støkiometriske ækvivalenter) med forbindelse (V) isoleres og opnås uden vand. Det kan imidlertid anvendes i det efterfølgende trin opløst i et inaktivt opløsningsmiddel såsom en aromatisk hydrocarbon såsom benzen eller toluen, eller et halogeneret

opløsningsmiddel såsom methylenchlorid eller et andet lignende opløsningsmiddel, der kan forenes med arten af produktet, idet det vigtigste punkt er, at en sådan opløsning er vandfrit.

Det i trin a) opnåede produkt sættes til en opløsning af tørt HCl i et aprotisk polært opløsningsmiddel, fortrinsvis dimethylformamid. Andre opløsningsmidler af lignende karakter, såsom dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, N,N-dimethylacetamid og lignende, kan også anvendes.

HCl anvendes almindeligvis i støkiometrisk ækvivalente mængder, men kan anvendes i et overskud på indtil 100% med hensyn til denne ækvivalente mængde. Reaktionen gennemføres mellem -20 og 50°C , og mere specielt mellem 0 og 30°C .

De resulterende forbindelser af formlen (I) kan så isoleres og renses i overensstemmelse med sædvanlige fremgangsmåder. Til dette formål kan det være fordelagtigt at omdanne de fri forbindelser af formlen (I) til deres salte, f.eks. deres syreadditionssalte, ved reaktion med uorganiske eller organiske syrer. Forbindelserne af formlen (I) kan frigives fra sådanne salte ved hjælp af sædvanlige metoder.

Det følgende eksempel belyser den foreliggende opfindelse nærmere.

Eksempel.

Fremstilling af 5-(2-chlorbenzyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)-pyridin-2-onhydrochlorid.

a) N-orthochlorbenzyl-2-[5-tert.butoxy(2-thienyl)]ethylamin (12,94 g, 0,04 mol) tilsættes under kraftig omrøring, idet temperaturen holdes på 20°C , til 14 g (0,16 mol) af en 35% vægt/vægt vandig formaldehydopløsning. Efter endt tilsætning omrøres reaktionsmediet i yderligere 15

minutter, hvorefter der hertil sættes 15 ml methylenchlorid. Den organiske fase isoleres, vaskes med vandig natriumchloridopløsning og tørres derpå over natriumsulfat.

5 b) Til den resulterende opløsning sættes under omrøring, idet temperaturen holdes mellem 20 og 25°C, 8,25 ml af en 4,85 N gasformig hydrogenchloridopløsning i dimethylformamid. Efter yderligere omrøring i 20 minutter sættes der 48 ml af en 1N vandig natriumbicarbonatopløsning til reaktionsmediet. Den organiske fase isoleres og indampes
10 i vakuum ved en temperatur under 60°C. Olieresten størkner ved sønderdeling med 20 ml ethanol.

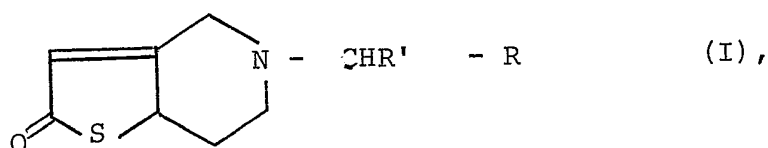
Efter filtrering og tørring opnås 5-(2-chlorbenzyl)-5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)pyridin-2-on i en mængde på 5,8 g (udbytte: 52%) som et krystallinsk stof.
15 Smeltepunkt = 73°C.

Kernemagnetisk resonans (CDCl₃): 7,1-7,6 (m, 4H); 6,2 (s, 1H); 4,2-4,7 (m, 1H); 3,9 (s, 2H); 1,5-4,2 (m, 6H).

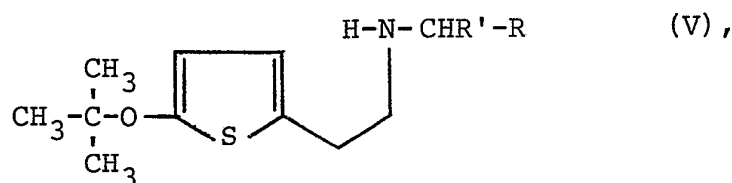
Hydrochlorid-semihydrat: Smeltepunkt = 180°C (dekomponering).

20 P a t e n t k r a v.

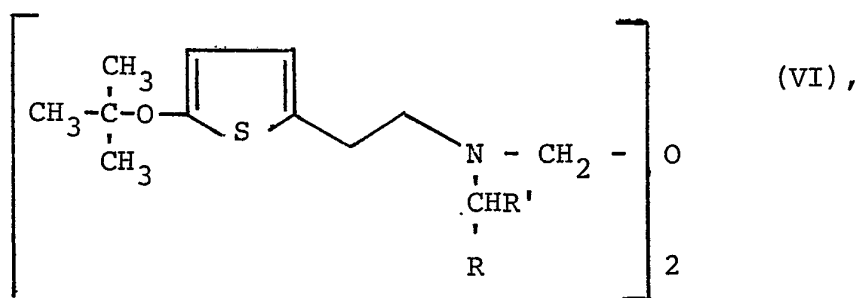
1. Fremgangsmåde til fremstilling af 5,6,7,7a-tetrahydro-4H-thieno(3,2-c)pyridin-2-onderivater af formlen:



5 hvori R betegner hydrogen eller en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med mindst ét halogenatom eller en lavere alkyl-, lavere alkoxy-, nitro-, carboxy-, alkoxy= carbonylgruppe, og R' betegner hydrogen eller en lavere alkylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at man ved stuetemperatur i et vandigt medium under omrøring omsætter en forbindelse af formlen:



10 hvor R og R' har de ovenfor angivne betydninger, med formaldehyd, H-CHO, til fremstilling af en forbindelse af formlen:



15 hvor R og R' har de ovenfor angivne betydninger, og derpå behandler forbindelsen (VI) isoleret med tørt HCl i vandfrit medium ved en temperatur på -20°C til $+50^{\circ}\text{C}$ til opnåelse af et derivat af formlen (I).

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen af formlen (VI) opløses i et inaktivt organisk opløsningsmiddel før reaktionen med tørt HCl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at HCl sættes til reaktionsmediet i form af en opløsning i
et aprotisk polært opløsningsmiddel.

5

10

15

20

25

30

35