

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 155285 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3110/78

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 495/04

(22) Indleveringsdag: 11 jul 1978

(41) Alm. tilgængelig: 13 jan 1979

(44) Fremlagt: 20 mar 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 jul 1977 FR 7721517

(71) Ansøger: *PARCOR; 40; Avenue Georges V; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Bousquet; FR, Emile *Braye; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af thienopyridinderivater

(56) Fremdragne publikationer

DK 155285 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af thienopyridinderivater.

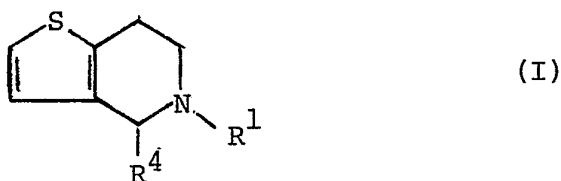
I beskrivelsen til fransk patentansøgning nr. 75 03 968 og den første tillægsansøgning dertil nr. 75 23 786 (svarende til dansk patentskrift nr. 136.653) beskrives en fremgangsmåde til fremstilling af thienopyridin ved omsætning af en eventuelt substitueret 2- β -thienyl-ethylamin med formaldehyd i nærværelse af en syre. Den nævnte omsætning udføres fortrinsvis i to trin, først omsætning af β -thienylethylamin med formaldehyd og derpå cyklisering af det resulterende materiale i vandfrit medium med en vandfri syre. Omsætningsgraden for udgangsmaterialet er imidlertid kun af størrelsesordenen

60-65%, hvilket nødvendiggør en recirkulering af det uomsatte udgangsmateriale.

Endvidere muliggør nævnte fremgangsmåde ved hjælp af Pictet-Spengler reaktionen ved indvirkning af et aldehyd på et thienylethyl-
 5 aminderivat ikke fremstilling af thienopyridiner, der er substituerede i 4-stillingen.

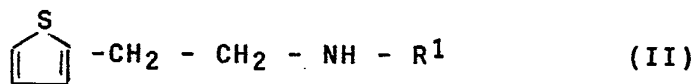
Den foreliggende opfindelse tager sigte på at overvinde nævnte ulemper ved angivelse af en fremgangsmåde, som gør det muligt både at opnå
 10 derivater, som er substitueret i 4-stillingen, og at opnå betydeligt højere udbytter og omsætningsgrader.

Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til fremstilling af thienopyridinderivater med den almene formel
 15



20

hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en 2-chlorbenzylgruppe, og R^4 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4
 25 carbonatomer, en C_{1-4} -alkoxycarbonylgruppe, en phenylgruppe eller en thienylgruppe, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen



30

hvor R^1 er som ovenfor defineret, omsættes med en forbindelse med formlen



35

hvor R^4 er som ovenfor defineret, X er et halogenatom, og Y betegner en methoxy-, ethoxy-, methylthio- eller pivaloyloxy-

gruppe, i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 0 og 150°C og derefter i et vandfrit medium, og at den frie base om nødvendigt frigøres.

5 Reaktionen mellem forbindelsen med formlen (II) og forbindelsen med formlen (III) udføres i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur fra 0 til 150°C, men fortrinsvis mellem stuetemperatur og kogepunktet for den mest flygtige forbindelse, som generelt er et af de benyttede opløsningsmidler.

10

Denne reaktion finder formentlig sted via dannelse af en mellemproduktforbindelse, som ikke isoleres, men som cykliseres in situ som nævnt i det følgende.

15

Cykliseringen af denne mellemproduktforbindelse kræver tilstedeværelse af en syre, som dannes i mediet ved omsætningen til dannelse af mellemproduktet.

20

Det foretrækkes at sætte forbindelsen med formlen (III) til opløsningen af forbindelsen med formlen (II), selv om den omvendte procedure også er mulig.

25

Som oftest forløber reaktionen hurtigt, men det kan undertiden være fordelagtigt at benytte ydre opvarmning ved afslutningen af reaktionen med henblik på fremskyndelse af denne.

Reaktionen kan udføres ved atmosfærisk tryk eller ved overatmosfærisk tryk, men atmosfærisk tryk er generelt tilstrækkeligt.

30

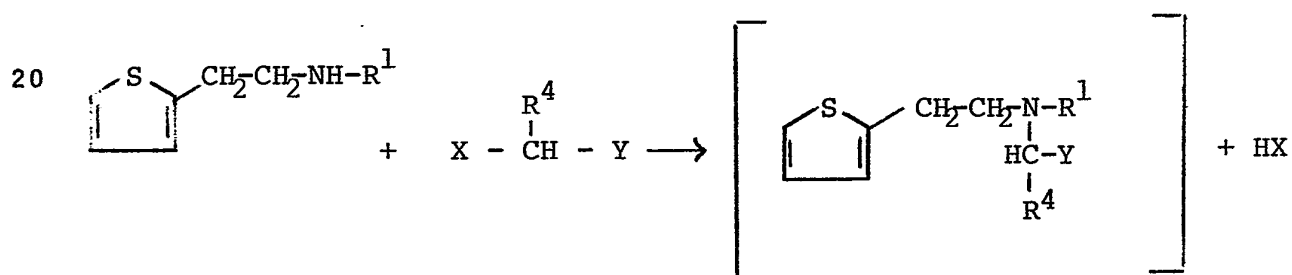
Reaktionen udføres i et opløsningsmiddel, der er indifferent over for reagenserne, især over for forbindelserne med formlen (III). Nævnte opløsningsmiddel skal være vandfrit, fordi vand dekomponerer forbindelserne med formlen (III). Det foretrækkes at anvende et aprotisk opløsningsmiddel, som kan være polært, såsom dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphortriamid, eller et andet opløsningsmiddel, såsom benzen eller toluen, et chloreret opløsningsmiddel, såsom en chloreret hydrocarbon, eller lette ethere.

35

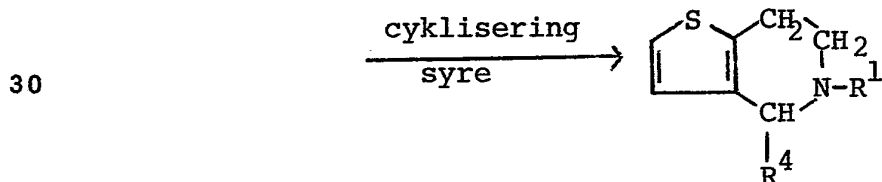
Det er fordelagtigt at udføre reaktionen i et opløsningsmiddel, hvori hydrohalogenidet af forbindelsen med formelen (I) er svagt opløseligt eller uopløseligt, fordi det i så tilfælde er muligt at isolere dette salt af forbindelsen med formelen (I) ved afslutningen af reaktionen ved hjælp af frafiltrering af det resulterende præcipitat. Endvidere resulterer denne procedure i fortrinlige udbytter foruden hensigtsmæssig udførelse af fremgangsmåden.

10 Forbindelserne med formlerne (II) og (III) omsættes i støkiometriske mængder eller om ønsket med et overskud af forbindelsen med formelen (III) på indtil ca. 50%.

Selv om reaktionen ikke ønskes bundet til nogen bestemt reaktionsmekanisme, antages det, at reaktionen finder sted i to trin, som i praksis ikke er adskilte:



25



Cykliseringen finder sted under dannelse af en syre.

35

Cykliseringen opnås med fortrinlige udbytter og omsætningsgrader for udgangsmaterialet. Ved de cykliseringer, hvor reagenset er chlor-methylmethylether eller chlormethylmethylthioether, er omsætningsgraden for forbindelsen med formlen (II) således nær ved 100%, og ud-
5 bytterne er af størrelsesordenen 90-95%.

Ved hjælp af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er det som nævnt muligt at opnå thienopyridinderivater, hvori gruppen R⁴ er en phenylgruppe, en 2-thienylgruppe, en alifatisk gruppe eller en alkoxy-carbonylgruppe.
10

Fremstillingen af udgangsreagenserne med formlen (III) foretages let ved hjælp af procedurer, som kendes fra litteraturen. Nogle
15 forbindelser med formlen (III) er ustabile og bør derfor fremstilles lige før anvendelsen ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, ved hvilken de benyttes uden yderligere rensning.

De efterfølgende eksempler tjener til illustration af fremgangs-
20 måden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]
25 pyridinhydrochlorid

Til en opløsning af 50,8 g (0,2 M) N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl)-ethylamin i 70 ml dimethylformamid, som er opvarmet til 60°C, sættes i løbet af 7 minutter 22,7 g (0,24 M) chlormethylmethylether. Reak-
30 tionsmediets temperatur holdes ved 60°C i løbet af reaktionstrinet ved hjælp af køling med vand. 30 minutter efter afslutningen af chlor-methylmethylethertilsetningen køles reaktionsblandingen til 20°C. Det ønskede produkt, som er blevet udfældet, filtreres fra og vaskes med 2 x 70 ml acetone til opnåelse af 45,1 g 5-(2-chlor-benzyl)-
35 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid (udbytte 75%).

Behandling af filtratet resulterer i yderligere 9 g af det ønskede produkt (udbytte 90% med smeltepunkt 190°C).

Eksempel 2Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

5

I en trehalset 250 ml kolbe anbringes 25,1 g (0,1 M) N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl)ethylamin opløst i 30 ml dimethylformamid. Ethyl-2-chlor-2-ethoxy-acetat (18,3 g, 0,11 M) tilsættes derpå i løbet af 6 minutter, og det resulterende materiale opvarmes til 80°C i 4 timer, hvorefter det ønskede produkt begynder at udfældes. Efter køling af reaktionsblandingen frafiltreres produktet og rekrystalliseres fra 3 x 20 ml acetone til opnåelse af 20,5 g 5-(2-chlor-benzyl)-4-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid (udbytte 55%).

15

Behandling af filtraterne resulterer i yderligere 10 g rå produkt (smeltepunkt 156°C). Det rå produkt bliver analyserent ved hjælp af rekrystallisation fra ethanol-isopropylether (samlet udbytte 81,8%).

Eksempel 3

20

Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydrothien[3,2-c]pyridinhydrochlorid

a) Fremstilling af (2-thienyl)chlormethylmethylether

25

I en omrørt kolbe anbringes 112 g (1 M) (2-thienyl)carboxaldehyd, 50 g (1,55 M) methanol, 125 ml methylenchlorid og 150 g natriumsulfat. Reaktionsblandingen køles til -35°C, og en strøm af tør, gasformig hydrogenchlorid bobles gennem indtil mætning, idet temperaturen hindres i at overskride -20°C. Efter afbrydelse af gennemboblingen med hydrogenchlorid lades reaktionsblandingen henstå i 2 timer ved -20°C under omrøring. Methylenchloridet afdampes derpå ved -20°C til opnåelse af den rå (2-thienyl)-chlormethylmethylether.

35 b) Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4-(2-thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl)ethylamin omsættes med den ovenfor under (a) fremstillede ether på en måde, som er analog med den i eksempel 1 beskrevne, til opnåelse af den ønskede forbindelse (smeltepunkt for basen: 109°C).

5

Eksempel 4 og 5

De følgende forbindelser fremstilles på en måde, som er analog med den i eksempel 1 beskrevne: henholdsvis

10

5-(2-chlor-benzyl)-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]-pyridinhydrochlorid (smeltepunkt for basen 95°C) og

5-(2-chlor-benzyl)-4-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]-pyridinhydrochlorid (smeltepunkt for basen 172°C)

15

ud fra N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl)ethylamin og følgende forbindelser:

20

α -chlorbenzyl-methylether og 1-chlor-1-ethoxy-2-methyl-propan.

Eksempel 6

Fremstilling af 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

25

Til en opløsning af 12,7 g (0,1 M) 2-(2-thienyl)ethylamin i 20 ml dimethylformamid, som er opvarmet til 55°C, sættes i løbet af 10 minutter 8,05 g (0,1 M) chlormethylmethylether fortyndet med 10 ml dimethylformamid. Efter tilsætning af chlormethylmethyletheren holdes reaktionsmediet ved 70°C i 2 timer og køles derpå til stuetemperatur. Det ønskede produkt udfældes og skylles med acetone til opnåelse af 5,5 g 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid (smeltepunkt 225°C, udbytte 31%).

35

Eksempel 7Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

5

a) Fremstilling af chlormethylmethylthioether

I en 1 liter trehalset kolbe anbringes 274 g (2,3 M) thionylchlorid og 400 ml methylenchlorid. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling (41°C), og 156 g dimethylsulfoxid tilsættes langsomt. En betydelig gasudvikling iagttages under hele tilsætningen. Gassen består af SO₂ og HCl. Svag opvarmning må opretholdes til at holde mediet under tilbagesvalingsbetingelser. Efter afslutning af dimethylsulfoxid-

10 tilsætningen bobles en nitrogenstrøm gennem til fjernelse af det opløste hydrogenchlorid. Reaktionsblandingen (333 g) anvendes som sådan til det nedenfor beskrevne cykliseringstrin. Gasfasekromatografisk kvantitativ bestemmelse viser følgende resultater:

15 chlormethylmethylthioether: 56,77%, methylenchlorid: 33%.

20 b) 5-(2-chlor-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

Til 52 g (0,2 M) N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl)ethylamin opløst i 60 ml dimethylsulfoxid og opvarmet til 60°C sættes i løbet af 30 minutter 51 g (0,3 M) rå chlormethylmethylthioether fremstillet i oven-

25 nævnte trin (a). Reaktionsblandingen temperatur stiger gradvis, og den holdes ved 80-85°C under hele tilsætningstrinet ved hjælp af køling med vand. Når tilsætningen af chlormethylmethylthioetheren er afsluttet, køles reaktionsblandingen til 6°C. Det ønskede produkt udfældes let. Efter frafiltrering og vaskning med 2 x 70 ml acetone

30 opnås 44,1 g 5-(2-chlor-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid (udbytte 73,5%). Behandling af filtraterne resulterer i yderligere 10 g af det ønskede produkt (udbytte 90% med smeltepunkt 190°C). Det resulterende råprodukt indeholder 1-2% urenheder og kan gøres analyserent ved hjælp af rekrySTALLISATION fra

35 ethanol.

Eksempel 8Fremstilling af 5-(2-chlor-benzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridinhydrochlorid

5

Den samme forbindelse som i eksempel 1 fremstilles på følgende måde:

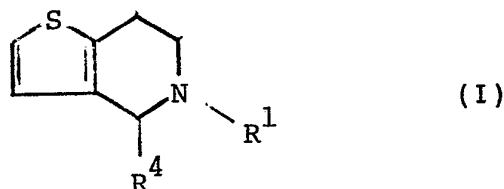
66,5 g (0,44 M) chlormethylpivalat omsættes ved opvarmning i 3 timer af en opløsning af 103 g (0,4 M) N-(2-chlor-benzyl)-2-(2-thienyl) ethylamin i 300 ml dimethylsulfoxid til opnåelse af titelforbindelsen i et udbytte på 51%.

P a t e n t k r a v .

15

1. Fremgangsmåde til fremstilling af thienopyridinderivater med den almene formel

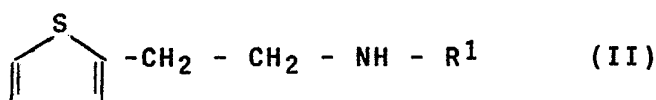
20



25

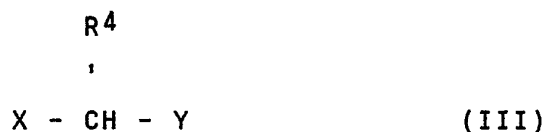
hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en 2-chlorbenzylgruppe, og R^4 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en C_{1-4} -alkoxycarbonylgruppe, en phenylgruppe eller en thienylgruppe, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

30



35

hvor R^1 er som ovenfor defineret, omsættes med en forbindelse med formlen



5

hvori R^4 er som ovenfor defineret, X er et halogenatom, og Y betegner en methoxy-, ethoxy-, methylthio- eller pivaloyloxy-gruppe, i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur mellem 0 og 150°C og i vandfrit medium, og at den

10 frie base om nødvendigt frigøres.

10

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres mellem stuetemperatur og kogepunktet for eden mest flygtige forbindelse.

15

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det indifferente opløsningsmiddel er et polært, aprot opløsningsmiddel, fortrinsvis dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphortriamid, eller benzen eller et chloreret opløsningsmiddel, fortrinsvis en chloreret hydrocarbon, eller en let ether.

20

25

30

35