



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 307/79
C 07 D 313/08



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

623 045

⑳ Gesuchsnummer: 6125/76

㉓ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 17.05.1976

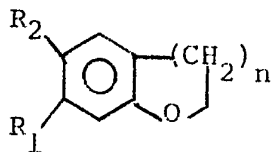
㉔ Patent erteilt: 15.05.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.05.1981

㉗ Erfinder:
Dr. Annemarie Closse, Binningen
Dr. Walter Haefliger, Basel
Dr. Daniel Hauser, Binningen

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer 2,3-Dihydrobenzofurane und 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepine.

⑤⑦ Es wird die Herstellung neuer Verbindungen der Formel



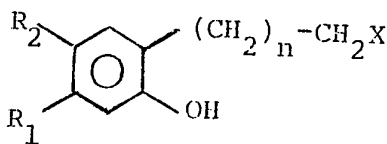
worin n für 1 oder 3

R₁ für eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe,

R₂ für Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

stehen,

durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel

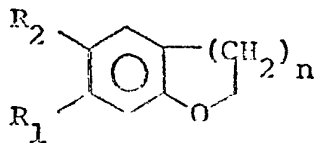


beschrieben.

Diese Verbindungen besitzen u.a. entzündungshemmende, antiarthritische und analgetische Wirkungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2,3-Dihydrobenzofurane und 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepine der Formel I



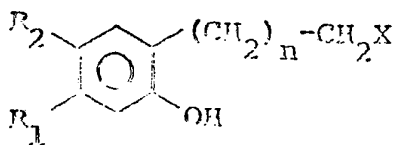
worin

n für 1 oder 3

R₁ für eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe,

R₂ für Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II



worin X eine mit dem Wasserstoffatom der phenolischen Hydroxylgruppe als HX leicht abspaltbare Gruppe bedeutet, cyclisiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Cyclisierung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass X in der Formel II ein Halogenatom bedeutet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel I (siehe Formelblatt),

worin

n für 1 oder 3

R₁ für eine verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe,

R₂ für Wasserstoff, Halogen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

stehen,

R₁ als verzweigte Alkylgruppe bedeutet vorzugsweise die Isopropyl- oder Isobutylgruppe und als Cycloalkylgruppe vorzugsweise die Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe, besonders die Cyclohexylgruppe.

R₁ bedeutet bevorzugt Cyclohexyl oder Phenyl.

R₂ bedeutet als Halogen bevorzugt Chlor, als Alkylgruppe die Methylgruppe.

R₂ ist vorzugsweise Chlor oder Methyl.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II, worin X eine mit dem Wasserstoffatom der phenolischen Hydroxylgruppe als HX leicht abspaltbare Gruppe bedeutet, cyclisiert.

Als leicht abspaltbare Gruppe X kommen z.B. die Halogenatome Cl, Br oder J, insbesondere Br, in Frage.

Die Cyclisierung erfolgt in der Regel in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer tertiären Stickstoffbase oder Natriumacetat. Als tertiäre Stickstoffbasen können z.B. Pyridin, Triäthylamin und vorzugsweise 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en verwendet werden. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, ggf. in einem Über-

schuss der tertiären organischen Base durchgeführt bei Temperaturen zwischen 20° und 100°. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise Methylenechlorid, im Falle von Natriumacetat vorzugsweise Äthanol.

5 Nach beendeter Reaktion können die Verbindungen der Formel I nach bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten bisher unbekannt- 10 ten Verbindungen der Formel II werden beispielsweise hergestellt, indem man Verbindungen der Formel III, ggf. nach vorangehender Veresterung und Halogenierung bzw. Alkylierung, in an sich bekannter Weise (z.B. mit LiAlH₄ oder Diboran) zu Verbindungen der Formel IV reduziert und in diesen letzten Verbindungen ebenfalls nach an sich bekannten Methoden den Rest X (z.B. mit BBr₃) unter gleichzeitiger Umset- 15 zung der Methoxy- in eine Hydroxylgruppe einführt.

Die Verbindungen der Formel III, worin n = 3, sind ebenfalls neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel V mit Bernsteinsäurean- 20 hydrid zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt, nachfolgend nach an sich bekannter Weise (z.B. mit NaBH₄) die Ketogruppe zu einer Hydroxylgruppe reduziert und schliesslich ebenfalls nach an sich bekannter Weise die resultierende Verbindung zu einer Verbindung der Formel III (worin n = 3) 25 hydriert.

Die Verbindungen der Formel I sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Sie zeichnen sich in der pharmakologischen Prüfung durch vielfältige und stark ausgeprägte Effekte aus und können daher als Heilmittel verwendet werden. So besitzen die Verbindungen der Formel I eine ödemhemmende und entzündungshemmende, sowie antiarthritische Wirkung, wie sie im Carrageen-Odemtest, bzw. im Freund Adjuvans Arthritis-Test an der Ratte gezeigt werden kann. Im allgemeinen werden bei Testtieren befriedigende Resultate mit einer Dosis 35 von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht erhalten. Die Verbindungen besitzen überdies eine fiebersenkende und analgetische Wirkung.

Die zu verwendende Dosis variiert naturgemäss je nach Art der Administration und des zu behandelnden Zustandes. 40 Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer Dosis von 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Für grössere Säugetiere liegt die Tagesdosis bei 20 bis 3000 mg, vorzugsweise bei 60 bis 45 1000 mg; für orale Applikation enthält eine geeignete Verabreichungsform 15 bis 250 mg der Wirksubstanz, vermischt mit flüssigen oder festen Trägersubstanzen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I können als Heilmittel Verwendung finden. Diese Heilmittel, beispielsweise eine Lösung oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden.

Alle Temperaturangaben erfolgen in Cesiumgraden.

Beispiel 1

5-Chlor-6-cyclohexyl-2,3-dihydro-benzofuran

4,4 g 1-Brom-2-(5-chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)- 5 -äthan in 100 ml Methylenechlorid werden bei 0° mit 1,84 ml 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei 22° wird weitgehend eingedampft und der Rückstand an 60 g Kieselgel chromatographiert. Das mit Methylenechlorid eluierte Produkt wird im Kugelrohr destilliert. Bei 140°/0,1 mm geht reines 5-Chlor-6-cyclohexyl-2,3-dihydro-benzofuran über. Smp. 84-85°.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,1 - 1,9 (10H), 2,94 b (1H), 3,11 t (2H), 4,51 t (2H), 6,65 s (1H), 7,09 s (1H).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Brom-2-(5-chlor-

-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-äthan wird wie folgt hergestellt:

a) (4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 20 g (4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure in 200 ml trockenem Methanol wird bei 0° mit HCl-Gas gesättigt. Nach 18 Std. Stehen bei 22° wird zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird an 500 g Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid wird einheitliches Produkt eluiert.

b) (5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure-methylester

Der oben erhaltene (4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure-methylester wird in 500 ml Methylchlorid gelöst und mit 5,5 ml Sulfurylchlorid und 200 mg Kieselgel versetzt. Nach 60 Std. Rühren bei 22° dampft man weitgehend ein und chromatographiert den Rückstand an 300 g Kieselgel. Mit Methylchlorid wird einheitliches Produkt eluiert.

c) 2-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-äthanol

16 g (5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure-methylester in 350 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei 0° unter Inertgas portionenweise mit 7 g LiAlH₄ versetzt. Dann wird 18 Std. bei 22° nachgerührt. Zur Vernichtung des überschüssigen LiAlH₄ werden vorsichtig 20 ml Essigester zugegeben. Dann wird auf eine Lösung von NH₄Cl in Eiswasser gegossen, mit 2N-H₂SO₄ angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 250 g Kieselgel chromatographiert. Das mit Methylchlorid eluierte Produkt wird im Kugelrohr destilliert. Smp. 78-79°.

d) 1-Brom-2-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-äthan

11 g 2-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-äthanol in 300 ml trockenem Methylchlorid werden bei 0° unter Rühren langsam mit 20 ml Bortribromid versetzt. Dann wird noch 5 Std. bei 22° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Methylchlorid extrahiert.

Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an 200 g Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid wird 1-Brom-2-(5-chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-äthan eluiert. Smp. 77-78°.

Auf analoge Weise erhält man durch Cyclisierung ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel II folgende Verbindungen:

Beispiel 2

6-Cyclohexyl-2,3-dihydro-benzofuran

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,1 - 2,1 (10H), 2,45 b (1H), 3,16 t (J = 9Hz, 2H), 4,55 t (J = 9Hz, 2H), 6,6 - 7,2 (3H).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Brom-2-(4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-äthan wird durch Reduktion von (4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-Essigsäure mit Diboran und anschließende Umsetzung mit BBr₃ hergestellt.

Beispiel 3

6-Cyclohexyl-2,3-dihydro-5-methyl-benzofuran

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,2 - 1,9 (10H), 2,23 s (3H), 2,64 b (1H), 3,11 t (2H), 4,49 t (2H), 6,66 s (1H), 6,93 s (1H).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Brom-2-(4-cyclohexyl)-2-hydroxy-5-methylphenyl)-äthan wird wie folgt hergestellt:

(4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-essigsäure wird mit 1,1-Dichlormethyl-methyläther umgesetzt, die entstandene 5-Formylverbindung mit NaBH₄ zum entsprechenden 5-Hydroxymethylderivat reduziert, dann zur 5-Methylverbindung hydriert und anschließend wie im vorigen Beispiel mit Diboran und nachher mit BBr₃ behandelt.

Beispiel 4

5-Chlor-2,3-dihydro-6-phenyl-benzofuran

NMR-Spektrum (CDCl₃): 3,17 t (2H), 4,54 t (2H), 6,69 s (1H), 7,19 s (1H), 7,33 (5H).

Das Ausgangsmaterial wird analog zu den vorigen Beispielen hergestellt.

Beispiel 5

2,3-Dihydro-5-methyl-6-phenyl-benzofuran

NMR-Spektrum (CDCl₃): 2,15 s (3H), 3,19 t (2H), 4,54 t (2H), 6,65 s (1H), 7,05 s (1H), 7,3 (5H).

Das Ausgangsmaterial wird analog zu den vorigen Beispielen hergestellt.

Beispiel 6

7-Chlor-8-cyclohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,2 - 2,0 (14H), 2,65 - 3,1 m (3H), 3,96 (2H), 6,68 s (1H), 7,06 s (1H).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Brom-4-(5-chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-butan wird wie folgt hergestellt:

a) 4-Oxo-4-(4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure

47,5 g m-Cyclohexylanisol, 26,5 g Bernsteinsäureanhydrid, 250 ml Tetrachloräthan und 62,5 ml Nitrobenzol werden unter Rühren bei -5° so schnell mit 70 g AlCl₃ versetzt, dass die Temperatur nicht über -5° ansteigt. Dann wird 72 Stunden bei 22° gerührt.

Die Reaktionslösung wird in der Kälte langsam mit 2N Salzsäure versetzt, bis keine Reaktion mehr erkennbar ist und anschließend zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 2N-NaOH ausgezogen. Den Alkaliazug säuert man und extrahiert dreimal mit Essigester. Die Essigester-Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Methylchlorid-Hexan kristallisiert. Smp. 130-131°.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,1 - 2,0 b (10H), 2,50 b (1H), 2,69 t (J = 7Hz, 2H), 3,27 t (J = 7Hz, 2H), 3,86 s (3H), 6,75 s (1H), 6,79 d (J = 8Hz, 1H), 7,68 d (J = 8Hz, 1H).

b) 4-Hydroxy-4-(4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure

Zu 1,16 g 4-Oxo-4-(4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure in 200 ml Dioxan-Wasser (1 : 1) tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 1,06 g N NaBH₄ in 90 ml Dioxan-Wasser (1 : 1). Man lässt 5 Stunden bei 22° stehen und säuert dann mit 2N-H₂SO₄ auf pH = 2 an. Der Grossteil des Dioxans wird am Rotationsverdampfer abgezogen und die wässrige Lösung dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird zweimal aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 105-106°.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 1,2 - 2,6 b (15H), 3,83 s (3H), 4,89 t (J = 6Hz, 1H), 6,71 s (1H), 6,78 d (J = 8Hz, 1H), 7,18 d (J = 8Hz, 1H).

c) 4-(4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure

1 g 4-Hydroxy-4-(4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure wird in 20 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von

100 mg Pd auf Kohle (10%) hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus CH_2Cl_2 -Pentan umkristallisiert. Smp. 104-105°C.

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,1 - 2,8 b (17H), 3,80 s (3H), 6,60 - 7,10 (3H).

d) *4-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure-methylester*

7,8 g 4-(4-Cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure werden in 700 ml wasserfreiem Methanol gelöst und unter Kühlen mit HCl-Gas gesättigt.

Nach 48 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss wird am Vakuum eingedampft und der Rückstand in 400 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Kühlen und Rühren werden 2,4 ml Sulfurylchlorid und 500 mg Kieselgel zugegeben. Nach 18 Std. Rühren bei 20° wird filtriert und der Rückstand zur Trockene eingengt.

e) *4-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-butan-1-ol*

8,6 g 4-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-buttersäure-methylester in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Rühren und Inertgas bei 0° portionenweise mit 4 g LiAlH_4 versetzt. Nach 24 Std. bei 20° wird auf eiskalte $\text{NH}_4\text{-Cl}$ -Lösung gegossen. Dann wird auf pH = 3 angesäuert und dreimal mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrock-

net und eingengt. Der Rückstand wird bei 170°/0,5 mm destilliert.

f) *1-Brom-4-(5-chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-butan*

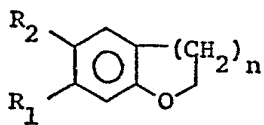
Zu 10,23 g Triphenylphosphit in wasserfreiem Äther werden bei 0° 1,7 ml Brom getropft. Nach 10 Min. wird der Niederschlag filtriert, mit Äther gewaschen, getrocknet, in Methylenchlorid gelöst und bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 4,5 g 4-(5-Chlor-4-cyclohexyl-2-methoxyphenyl)-butan-1-ol und 2,64 g Pyridin in Methylenchlorid versetzt. Nach 18 Std. Rühren bei 20° wird eingedampft und der Rückstand an 150 g Kieselgel chromatographiert. Das mit Toluol eluierte Produkt wird in 150 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0° unter Rühren langsam mit 10 ml BBr_3 versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei 20° wird auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Beispiel 7

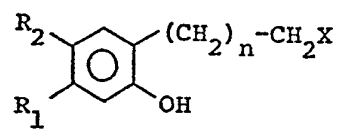
7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-8-phenyl-1-benzoxepin

NMR-Spektrum (CDCl_3): 1,5 - 2,1 (4H), 2,80 (2H), 4,01 (2H), 6,98 s (1H), 7,21 s (1H), 7,39 (5H). Smp. 69-70°.

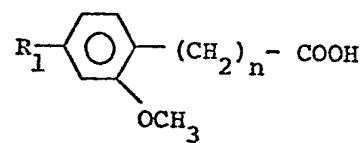
Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Brom-4-(2-chlor-5-hydroxy-4-biphenyl)-butan wird analog zu 1-Brom-4-(5-chlor-4-cyclohexyl-2-hydroxyphenyl)-butan aus 3-Methoxybiphenyl hergestellt.



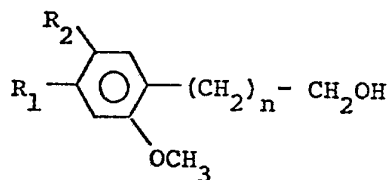
I



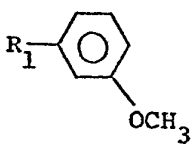
II



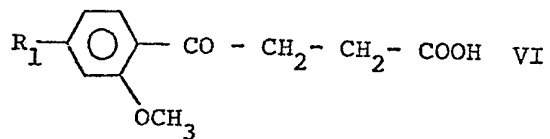
III



IV



V



VI