



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 259 865 A1

4(51) C 07 D 409/12
C 07 D 333/26

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

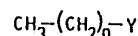
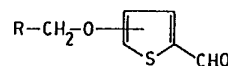
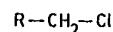
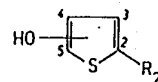
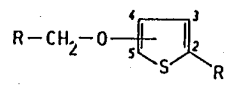
(21)	WP C 07 D / 299 272 8	(22)	15.01.87	(44)	07.09.88
(31)	A107/86	(32)	17.01.86	(33)	AT

(71) Chemie Linz AG, Linz, 4021, AT
 (72) Binder, Dieter, Dr.; Kovenszky, Franz, Dr.; Ferber, Hubert P., Dr.; Schrör, Karsten, Dr., AT
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophen-derivate und deren pharmazeutisch verwendbarer Säureadditionssalze

(55) Herstellung, Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate, 4-Hydroxy-thiophenderivate, 5-Hydroxy-thiophenderivate, Alkylhalogenide, Aldehyde, Lithiumalkyle, Grignardreagentien, 5-Lipoxygenase, Arachidonsäurestoffwechsel

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel I des Formelblattes, in der die Gruppe $R-CH_2O-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht, R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und R_1 eine Gruppe $-COO-$ niederalkyl, $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeuten, sowie ihrer Hydrate und/oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze durch Umsetzung von 4- oder 5-Hydroxy-thiophenderivaten der Formel II mit substituierten Alkylhalogeniden der Formel III und, falls erwünscht, Reduktion der Ketogruppe der erhaltenen Verbindungen der Formel I zum Alkohol oder durch Umsetzung eines Aldehyds der Formel IV mit Lithiumalkylen oder Grignardeagentin der Formel V und, falls erwünscht, Oxidation der Alkoholgruppe der erhaltenen Verbindungen zu Ketonen der Formel I und Umwandlung der erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze. Die neuen Verbindungen und ihre Salze hemmen die 5-Lipoxygenase des Arachidonsäurestoffwechsels. Formel I, II, III, IV und V



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffaryl-methoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel I des Formelblattes,
in der
die Gruppe $R-CH_2O-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht,
R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und
 R_1 eine Gruppe $-COO-$ niederalkyl, $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt,
bedeuten,
sowie ihrer Hydrate und/oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II des Formelblattes,
in der
die Hydroxylgruppe in Position 4 oder 5 des Thiophenringes steht und R_2 eine Gruppe $-COO-$ niederalkyl oder eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeutet, in Gegenwart von Alkalicarbonat in einem niedersiedenden polaren organischen Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel III des Formelblattes,
in der
R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, oder mit deren Hydrochlorid, umgesetzt und, falls R_2 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, gegebenenfalls mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, reduziert, oder
b) falls R_1 der Formel I den Rest $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ oder $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, eine Verbindung der Formel IV des Formelblattes,
in der
R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel V des Formelblattes,
in der
n eine ganze Zahl 2 bis 6 bedeutet und
Y die Gruppe Li oder Mg X, wobei
X Brom oder Jod darstellt, bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der R_1 die Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einem Oxidationsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ bedeutet, oxidiert und
c) gegebenenfalls nach a) oder b) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R_1 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$ oder $-COOCH_3$ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel II, in der R_2 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$ oder $-COOCH_3$ bedeutet, mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, worin R_1 eine Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel II, in der R_2 eine Gruppe $-CO-(CH_2)_4-CH_3$ bedeutet, mit Verbindungen der Formel III umsetzt und anschließend zu Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-CH(OH)-(CH_2)_4-CH_3$ bedeutet, reduziert.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon mit 2-Chlormethylchinolin umsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon mit 2-Chlormethylchinolin umsetzt und anschließend die Ketogruppe zum sekundären Alkohol reduziert.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III in siedendem 2-Butanon in Gegenwart von mindestens 1 Mol wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat durchführt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man zur Reduktion der Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid verwendet.
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel IV mit Lithiumalkylen oder Grignard-Verbindungen in Ether oder THF zu Verbindungen der Formel I des Formelblattes, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, umsetzt und diese gegebenenfalls mit sechswertigen Chromverbindungen zu Verbindungen der Formel I des Formelblattes, in der R_1 eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, oxidiert.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate, die zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Störungen des Arachidonsäurestoffwechsels hervorgerufen werden, verwendet werden können.

Anwendungsgebiet der Erfindung ist daher die pharmazeutische und chemische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Herstellung von Substanzen, die die 5-Lipoxygenase, ein Enzym, das die Umwandlung der Arachidonsäure in die Leukotriene katalysiert, hemmen, sind erst seit kurzem bekannt. So werden beispielsweise in der EP-A 110405 die Herstellung von Benzolderivaten beschrieben, die eine Hemmwirkung auf die Lipoxygenase besitzen. Die Herstellung von Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivaten ist jedoch in der Literatur weder bekannt noch nahegelegt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches und ökonomisches Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate, die zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch eine Störung des Arachidonsäurestoffwechsels hervorgerufen werden, verwendet werden können, zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ausgehend von einfachen und leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen durch Wahl geeigneter chemischer Methoden die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I des Formelblattes zu ermöglichen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung neuer Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel I des Formelblattes,

in der

die Gruppe $\text{R}-\text{CH}_2\text{O}-$ in Position 4 oder 5 des Thiophenrings steht,

R eine Gruppe 2-Pyridinyl oder 2-Chinolinyl und

R_1 eine Gruppe $-\text{COO}-$ niederalkyl, $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeuten,

sowie ihrer Hydrate und/oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

Die Stickstoffarylmethoxy-thiophenderivate der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze werden hergestellt, indem man

a) eine Verbindung der Formel II des Formelblattes,

in der

die Hydroxylgruppe in Position 4 oder 5 des Thiophenringes steht und

R_2 eine Gruppe $-\text{COO}-$ niederalkyl oder eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, wobei n eine ganze Zahl 2 bis 6 darstellt, bedeutet,

in Gegenwart von Alkalicarbonat in einem niedersiedenden polaren organischen Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel III des Formelblattes,

in der

R die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, oder mit deren Hydrochlorid umsetzt und, falls R_2 eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, gegebenenfalls mit einem Reduktionsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R_1 die Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, reduziert, oder

b) falls R_1 der Formel I den Rest $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, eine Verbindung der Formel IV des Formelblattes,

in der

R die Formel I angegebene Bedeutung besitzt,
mit einer Verbindung der Formel V des Formelblattes,
in der

n eine ganze Zahl 2 bis 6 bedeutet und

Y die Gruppe Li oder Mg X, wobei

X Brom oder Jod darstellt, bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der R₁ die Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, und gegebenenfalls die so erhaltene Verbindung mit einem Oxidationsmittel zu einer Verbindung der Formel I, in der R₁ die Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, oxidiert und

c) gegebenenfalls nach a) oder b) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

Der Ausdruck „Niederalkyl“ bezeichnet geradkettige oder verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl.

In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der Formel I bedeutet R₁ eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$ oder $-\text{COOCH}_3$.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon und Alpha-pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol.

Die Alkylierung von Verbindungen der Formel II des Formelblattes mit den Halogenverbindungen der Formel III des Formelblattes nach Weg a) kann in einem polaren, niedrig siedenden organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Aceton oder Butanon, in Gegenwart von mindestens 1 Mol wasserfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat erfolgen. Bevorzugterweise wird die Reaktion in siedendem 2-Butanon durchgeführt. Bei Einsatz der Hydrochloride von Verbindungen der Formel III ist ein weiteres Mol Alkalicarbonat notwendig. Die Reaktionszeit beträgt ca. 5–12 Stunden, kann aber auch in Abhängigkeit von den Einsatzstoffen, den Lösungsmitteln und der Temperatur darüber oder darunter liegen.

Die fallweise Reduktion der so erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, zu Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, kann mit Reduktionsmitteln, die zur Reduktion einer Ketogruppe zur Alkoholgruppe geeignet sind, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, durchgeführt werden. Sie erfolgt beispielsweise in ca. 1 Stunde glatt, wenn man NaBH_4 in geringem molaren Überschuß in einem Alkohol mit 1–4 C-Atomen, bevorzugt in Ethanol als Lösungsmittel einsetzt und unter Rückfluß erhitzt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel IV des Formelblattes mit den metallorganischen Verbindungen der Formel V des Formelblattes nach Weg b) kann nach bei den Grignardreaktionen üblichen Bedingungen erfolgen. Bewährt hat sich hierbei, die metallorganischen Verbindungen, gelöst in Ether oder THF, bei einer Temperatur von -20 bis $+20^\circ\text{C}$, bevorzugt bei etwa 0°C , vorzulegen und die Lösung des Aldehyds der Formel IV des Formelblattes in einem inerten organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Ether oder Tetrahydrofuran, bevorzugt in THF, unter Kühlung zuzutropfen.

Die fallweise Oxidation der so erhaltenen Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ bedeutet, zu den Ketonen der Formel I kann mit üblichen Oxidationsmitteln wie Mangandioxid oder sechswertigen Chromverbindungen, bevorzugt mit verschiedenen sechswertigen Chromverbindungen erfolgen, beispielsweise mit Chromtrioxid in Eisessig oder Pyridin oder mit Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel I haben schwachbasische Eigenschaften. Man kann sie daher auch mit entsprechenden starken Protonensäuren in kristalline pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze überführen, die sich wie z. B. die Hydrochloride gut durch Umkristallisieren reinigen lassen. Dazu löst man die rohe Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in einem niederen Alkohol, gibt eine mindestens äquivalente Menge starker Protonensäure dazu, dampft im Vakuum das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand beispielsweise aus Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Ether, um. Beispiele für derartige pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze sind neben dem Salz der Salzsäure das der Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure sowie Additionssalze mit organischen Säuren wie Essigsäure, Zitronensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Salicylsäure, Methansulfonsäure u. ä. Diese Säureadditionssalze besitzen eine ebenso große pharmakologische Wirkung wie die entsprechenden freien Basen der Formel I.

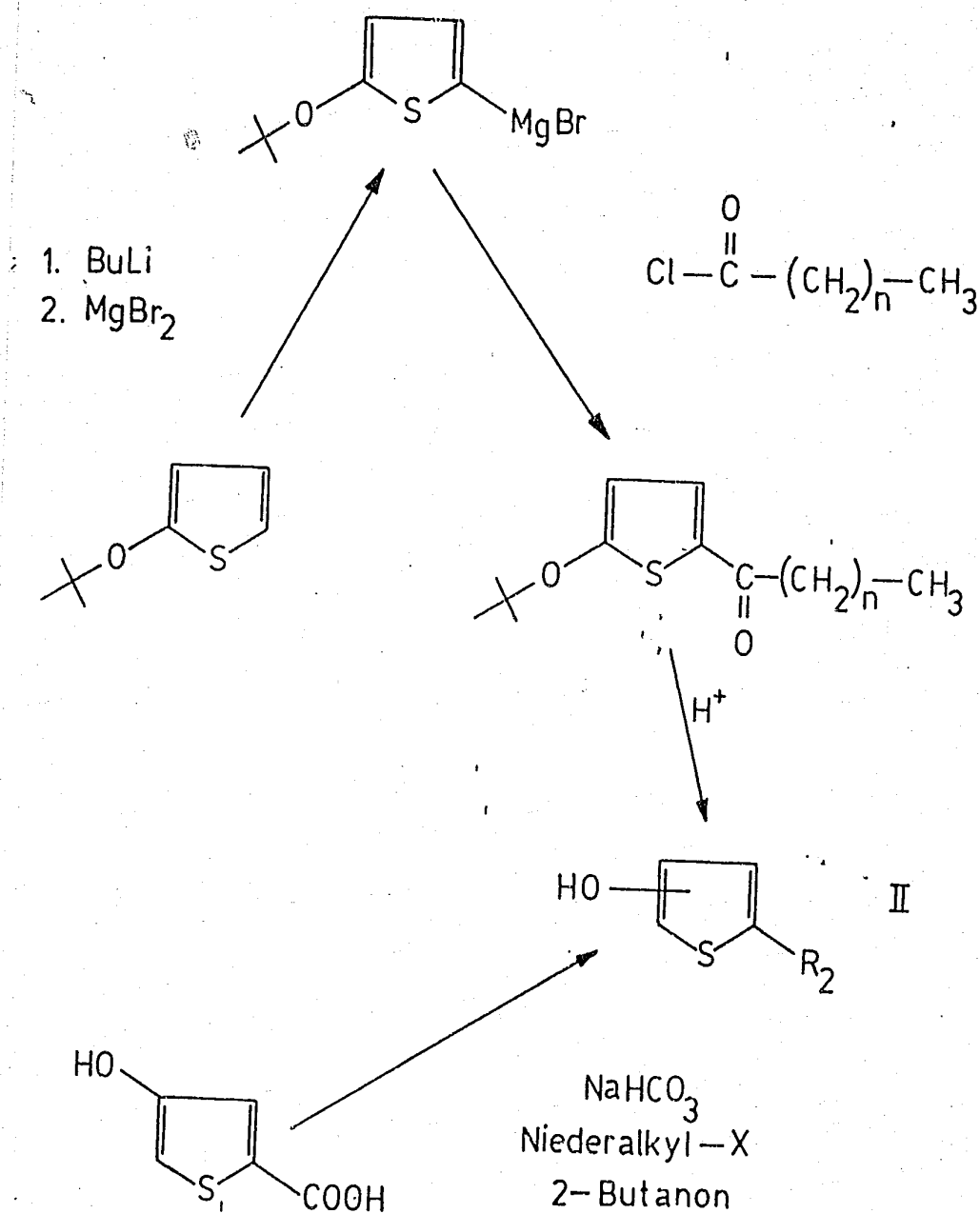
Die Verbindungen der Formeln III und V sind literaturbekannt. Die Verbindungen der Formeln II und IV können, ausgehend von bekannten Produkten, in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IV können aus Verbindungen der Formel I, in der R₁ eine Gruppe $-\text{COO-niederalkyl}$ bedeutet, hergestellt werden. Hierzu reduziert man diese Verbindungen, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Kühlung auf eine Temperatur von unter 10°C .

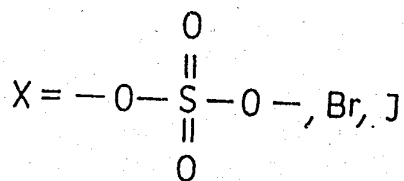
Die Oxidation der so erhaltenen Alkohole zu den gewünschten Aldehyden wird vorzugsweise mit überschüssigem Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel II können insbesondere gemäß dem folgenden Reaktionsschema und den spezifischen Angaben in den Beispielen synthetisiert werden.

Reaktionsschema



+ = tert. Butyl



Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere besitzen sie eine spezifische Hemmwirkung auf bestimmte Enzyme, deren Substrat die Arachidonsäure ist. Diese Enzyme regeln in Enzymkaskaden die Biosynthese der Prostaglandine (P₃), des Thromboxan A₂ (TXA₂) und der Leukotriene (LT).

Vor allem die 5-Lipoxygenase, die die Arachidonsäure in die 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure — eine Vorstufe der Leukotriene — umwandelt, wird von den Verbindungen der Formel I spezifisch gehemmt. Daneben hemmen die Verbindungen der Formel I, in denen R₁ den Rest —CO-niederalkyl bedeutet, auch die Cyclooxygenase, ein Enzym, das die Arachidonsäure in das Prostaglandin G₂ — einer Vorstufe für andere Prostaglandine und des TXA₂ — verwandelt.

Aufgrund dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die Verbindungen der Formel I sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Additionssalze in der Humanmedizin bei Erkrankungen, die durch eine Störung des Prostaglandin, Thromboxan A₂ — oder Leukotrienstoffwechsels hervorgerufen werden, verwendet werden. Bei solchen Erkrankungen handelt es sich beispielsweise um rheumatische Arthritis, allergische Erkrankungen und Asthma.

Zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurde deren Hemmwirkung auf die durch den Kalzium-Ionophor A23-187 induzierte Leukotrien B₄ (LTB₄) Bildung gemessen. Hierzu wurden Human-Granulozyten gewaschen, die Zellzahl auf 10⁷ Zellen pro ml eingestellt und die Zellen für 10 Minuten bei 37°C mit den erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon (Verbindung nach Beispiel 3) oder alpha-Pentyl-5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol (Verbindung gemäß Beispiel 5) die in DMSO auf 10⁻² M gelöst und mit physiologischer NaCl auf die gewünschte Konzentration verdünnt worden waren, inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach Zusatz von A23 187 (Endkonzentration 1 µM) weitere 10 Minuten inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zusatz von Eisessig gestoppt. Es wurde zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und Prostaglandin B₂ als interner Standard zugesetzt.

Die Lipidfraktion wurde über HPLC aufgetrennt, wobei LTB₄ sowie seine 20-OH- und 20-COOH-Metabolite bei 280 nm photometrisch bestimmt wurden.

Für jeden Konzentrationswert der erfindungsgemäßen Substanzen wurden 2 Versuche durchgeführt und für jede Substanz die Konzentration, die zu einer 50%igen Hemmung (IC₅₀) der LTB₄-Bildung führte, ermittelt. Hierbei betrug beispielsweise die IC₅₀ 0,2 µM für die Verbindung gemäß Beispiel 3 und 1,0 µM für die Verbindung gemäß Beispiel 5.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Salze können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z. B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen verabreicht werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

8,0 g (50,6 mmol) 5-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 9,0 g (50,6 mmol) 2-Chlormethylchinolin und 7,0 g (50,6 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 100 ml abs. 2-Butanon 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (14 g braunes Öl) wird in wenig Methanol gelöst und mit überschüssiger methanolischer Salzsäure versetzt. Es wird eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Die so erhaltenen Kristalle werden zwischen gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Methylenchlorid verteilt, die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,9 g farblose Kristalle (26%)

Schmp.: 82–83°C (Ethanol)

Beispiel 2:

5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester, Hydrochlorid

1,0 g (3,34 mmol) 5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester wird in Methanol gelöst, mit 3,5 ml 1 n methanolischer Salzsäure versetzt und die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,88 g farblose Kristalle (78%)

Schmp.: 136–139°C (Methanol)

Beispiel 3:

1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

20,0 g (0,101 mol) 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon werden mit 13,9 g (0,101 mol) Kaliumcarbonat und 17,9 g (0,101 mol) 2-Chlormethylchinolin in 220 ml abs. 2-Butanon 8 Stunden unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen Ether und gesättigter Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt (20,0g, 58%) wird mit Diisopropylether digeriert und aus Aceton umkristallisiert.
 Ausbeute: 12,2g farblose Kristalle (36%)
 Schmp.: 86–88°C (Aceton)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

1-(5-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

96,0g (0,614 mol) 2-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-thiophen werden in 600ml abs. Ether gelöst und bei einer Temperatur unter 5°C 280ml 2,5molare Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (0,700 mol) innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und noch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird abgekühlt und Magnesiumbromid in Ether (hergestellt aus 117,9g [0,738 mol] Brom und 26,8g [1,102 gr.at] Magnesium in 500ml abs. Ether) bei einer Temperatur unter 10°C zugetropft. Es wird noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Die oben hergestellte Lösung wird bei 17°C innerhalb von 2 Stunden zu einer Lösung von 82,7g (0,614 mol) Capronsäurechlorid in 250ml abs. Ether zugetropft. Es wird noch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und auf 1l gesättigte Natriumbicarbonatlösung geleert, wobei ein dicker Niederschlag entsteht. Die organische Phase wird abdekantiert und der Rückstand gut mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (141,8g rotes Öl, 91%) wird im Feinvakuum destilliert.

Ausbeute: 59,2g hellgelbes Öl (38%)

Kp.: 120–130°C/0,12–0,16 mbar

1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon

55,0g (0,216 mol) 1-(5-(1,1-Dimethyl-ethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon werden in 400ml Methanol und 24ml konz. Salzsäure 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 500ml Ether aufgenommen und zweimal mit je 50ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (42,4g dunkelbraune Kristalle, 99%) wird mit Petrolether:Diisopropylether = 7:3 digeriert.

Ausbeute: 27,0g beige Kristalle (63%)

Schmp.: 70–71°C (Diisopropylether/Petrolether)

Beispiel 4:

1-(5-(2-Pyridinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon

1,0g (5,04 mmol) 1-(5-Hydroxy-2-thienyl)-1-hexanon wird mit 0,75g (4,60 mmol) 2-Chlormethylpyridin, Hydrochlorid und 1,4g (10,1 mmol) Kaliumcarbonat in 20ml abs. 2-Butanon unter Stickstoff 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Ether verteilt. Es wird noch mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 0,76g farblose Kristalle (57%)

Schmp.: 58–59°C

Beispiel 5

Alpha-pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol

Zu 7,5g (0,022 mol) 1-(5-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon in 100ml Ethanol wird 1,0g (0,027 mol) NaBH₄ zugegeben und 40 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit je 50ml Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,5g farblose Kristalle (86%)

Schmp.: 87–90°C (Ethanol)

Beispiel 6:

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester

4,70g (29,7 mmol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 5,28g (29,7 mmol) 2-Chlormethylchinolin und 4,11g (29,7 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 150ml abs. 2-Butanon 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und Methylchlorid verteilt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit je 80ml Methylchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (8,87g rötliche Kristalle, 100%) wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,98g farblose Kristalle (56%)

Schmp.: 123–124°C (Methanol)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester

50,0g (0,347 mol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäure und 58,3g (0,694 mol) Natriumbicarbonat werden in 900ml abs. 2-Butanon unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und 43,7g (0,347 mol) Dimethylsulfat innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Es wird noch 2,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen gesättigter Natriumcarbonatlösung und Ether verteilt. Die wäßrige Phase wird noch fünfmal mit je 80ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 49,6g gelbliche Kristalle (90%)

Schmp.: 84–85°C (Diisopropylether/Petrolether)

Beispiel 7:**4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester, Hydrochlorid**

1,0 g (3,34 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester wird in 50 ml Methanol unter gelindem Erwärmen gelöst, 4 ml 1 n methanolische Salzsäure zugesetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,03 g farblose Kristalle (92%)

Schmp.: 162–165°C (Zers. ab 155°C, Methanol).

Beispiel 8:**4-(2-Pyridinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester**

3,00 g (19,0 mmol) 4-Hydroxy-2-thiophencarbonsäuremethylester, 3,11 g (19,0 mmol) 2-Chlormethylpyridin, Hydrochlorid und 5,24 g (37,9 mmol) Kaliumcarbonat werden unter Stickstoff in 60 ml abs. 2-Butanon 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung verteilt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 3,12 g farblose Kristalle (66%)

Schmp.: 65–66°C

Beispiel 9:**Alpha-pentyl-4-(2-chinolinmethoxy)-2-thiophenmethanol**

Zu 1,46 g (0,0601 gr.at) Magnesium in 50 ml abs. Ether werden 8,20 g (0,0543 mol) 1-Brompentan, gelöst in 20 ml Ether, so zugetropft, daß leichter Rückfluß erhalten bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt.

Anschließend wird auf –5°C gekühlt und unter trockenem Stickstoff 7,31 g (27,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenolaldehyd, gelöst in 60 ml abs. THF, so zugetropft, daß die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Es wird noch 30 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend das Reaktionsgemisch auf 100 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 100 g Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird über Hyflo abgesaugt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Diisopropylether kristallisiert und aus Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 5,26 g hellgelbe Kristalle (57%)

Schmp.: 46–48°C (Diisopropylether)

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:**4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol**

25,0 g (83,5 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophencarbonsäuremethylester werden in 500 ml abs. THF gelöst und im Stickstoffgegenstrom unter Köhlen 2,54 g (66,8 mmol) LiAlH₄ portionsweise so zugegeben, daß die Temperatur 5°C nicht übersteigt. Es wird noch 10 Minuten bei 5°C gerührt und anschließend tropfenweise 10 ml Eiswasser zugegeben. Es wird über Hyflo abgesaugt und der Hydroxidniederschlag mehrmals mit Ether gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige mit Natriumchlorid gesättigt. Es wird noch dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 21,0 g farblose Kristalle (93%)

Schmp.: 126–128°C (Methanol)

4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenolaldehyd

11,7 g (54,2 mmol) Pyridiniumchlorochromat werden in 60 ml abs. Methylenchlorid suspendiert und unter heftigem Rühren 9,8 g (36,1 mmol) 4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol in 110 ml abs. Methylenchlorid bei Raumtemperatur auf einmal zugegeben. Es wird noch 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Hyflo abgesaugt und der Rückstand viermal mit trockenem Ether gewaschen. Das Filtrat wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mehrmals mit insgesamt 400 ml Diisopropylether ausgekocht, die Lösung mit Aktivkohle filtriert, auf 80 ml eingeeengt und auf –20°C gekühlt. Der ausgefallene Kristalle werden abgesaugt und mit wenigen kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 4,67 g gelbliche Kristalle (48%)

Schmp.: 88–91°C (Diisopropylether)

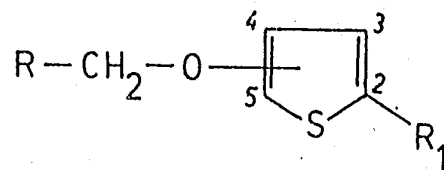
Beispiel 10:**1-(4-(2-Chinolinylmethoxy)-2-thienyl)-1-hexanon**

2,20 g (6,44 mmol) Alpha-pentyl-4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiophenmethanol werden in 10 ml Eisessig gelöst und unter Köhlen eine Lösung von 1,40 g (14,0 mmol) CrO₃ in 30 ml Eisessig bei 20°C zugetropft. Es wird noch 30 Minuten gerührt und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Es wird dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (1,40 g, 64%) wird mit Methanol kristallisiert und zweimal aus Methanol umkristallisiert.

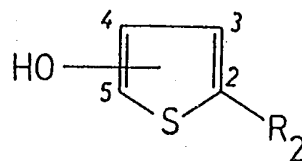
Ausbeute: 0,78 g gelbliche Kristalle (36%)

Schmp.: 53–55°C (Methanol)

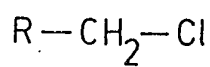
Formelblatt



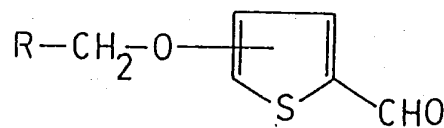
I



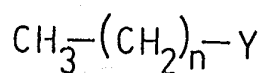
II



III



IV



V