



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 333/22

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



PATENT SCHRIFT A5

636 613

(21) Gesuchsnummer: 9195/77

(22) Anmeldungsdatum: 25.07.1977

(30) Priorität(en): 30.07.1976 GB 31852/76

(24) Patent erteilt: 15.06.1983

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1983

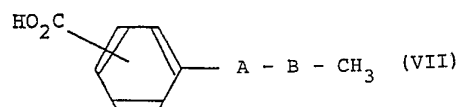
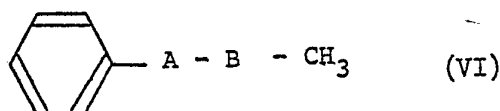
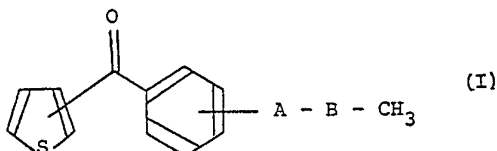
(73) Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

(72) Erfinder:
Alexander Crossan Goudie, Harlow/Essex (GB)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

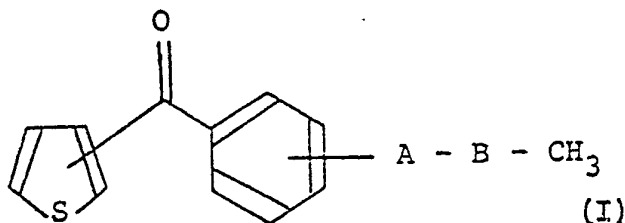
(54) Verfahren zur Herstellung von Thiophen-Derivaten.

(57) Die Verbindungen der Formel I werden erhalten durch Umsetzen einer Verbindung der Formel VI mit einem acylierenden Derivat einer Thienylcarbonsäure oder durch Umsetzen von Thiophen mit einem acylierenden Derivat einer Säure der Formel VII. Die erhaltenen Verbindungen weisen entzündungshemmende Wirkung auf und im Gegensatz zu den sauren Entzündungshemmern eine geringere Neigung zur Verursachung von gastro-intestinalen Reizungen.



PATENTANSPRÜCHE

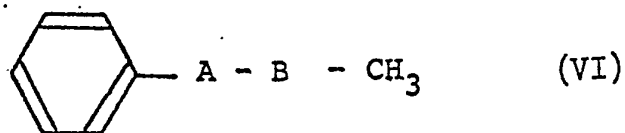
1. Verfahren zur Herstellung von Thiophen-Derivaten der Formel (I)



in der

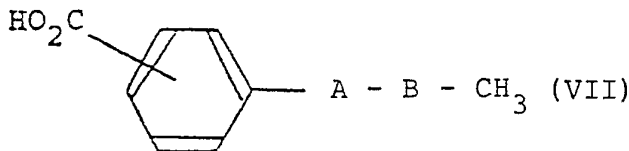
A die Äthylen-, Propylen-, Äthylen- oder Propylen-Gruppe ist und B die Carbonyl- oder eine Hydroxymethylengruppe bedeutet, die mit einer pharmakologisch verträglichen Carbonsäure mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen verestert ist, dadurch gekennzeichnet, dass man

(a) eine Verbindung der Formel (VI)



mit einem acylierenden Derivat einer Thienylcarbonsäure acyliert, oder

(b) Thiophen mit einem acylierenden Derivat einer Säure der Formel (VII)



in der B die obengenannte Bedeutung besitzt, acyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung verwendet, in der der Rest A die Propylengruppe ist.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung verwendet, bei der der Rest B die Carbonylgruppe ist.

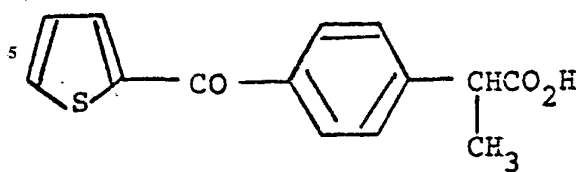
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als acylierendes Derivat der Thienylcarbonsäure Thienoylchlorid in Gegenwart einer Lewis-Säure verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als acylierendes Derivat 2-Thienoylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid oder 3-Thienoylchlorid in Gegenwart von Antimonpentachlorid verwendet.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I worin A die im Anspruch 1 gegebene Bedeutung hat und B die Hydroxymethylengruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt worin B eine Carbonylgruppe ist und diese anschliessend reduziert.

Saure entzündungsverhütende Mittel, wie «Suprofen», können Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt haben. Darüber hinaus ist die Herstellung derartiger Verbindungen

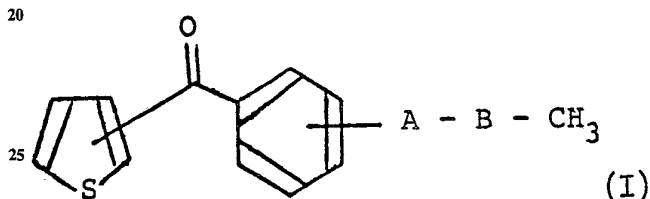
infolge zahlreicher Stufen ziemlich langwierig. «Suprofen» hat die nachstehende Formel



und ist in der Zeitschrift «Arzneimittelforschung» 25 (11), 1975, und in der GB-PS 1 446 239 beschrieben.

Es ist nun eine Gruppe von nicht-sauren entzündungsverhütenden Mitteln gefunden worden, die eine geringere Neigung zur Verursachung von Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Reizungen, zeigen und die mittels wesentlich kürzerer Synthesestufen hergestellt werden können.

Gegenstand vorliegender Erfindung ist die Herstellung von Thiophen-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



in der

A die Äthylen-, Propylen-, Äthylen- oder Propylen-Gruppe ist und

B die Carbonyl- oder eine Hydroxymethylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer pharmakologisch verträglichen Carbonsäure mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen verestert ist.

Geeignete Kohlenwasserstoffreste derartiger Carbonsäuren sind Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkylreste oder dergleichen, die durch Carboxyl-, Carboxamid-, Hydroxy-, Aminogruppen oder durch Alkoxy-, Acyloxy-, Acylamino-, Alkylamino- oder Dialkylaminoreste oder durch in Salzform vorliegende Aminogruppen oder dergleichen substituiert sein können. Zweckmässigerweise weist ein derartiger Kohlenwasserstoffrest bis zu 8 Kohlenstoffatome auf.

Bevorzugte Kohlenwasserstoffreste dieser Carbonsäuren sind die Phenylgruppe, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch Phenylgruppen substituiert sein können, wobei auch die bevorzugten Kohlenwasserstoffreste durch Hydroxy-, Acetoxy-, Methoxy-, Acetamido-, Carboxy-, Aminogruppen, in Salzform vorliegende Aminogruppen, Alkylaminoreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch Dialkylaminoreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

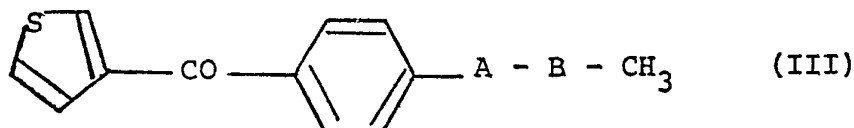
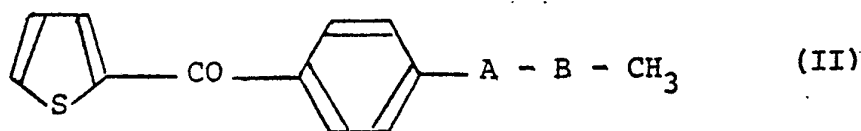
Besonders geeignete Kohlenwasserstoffreste der Carbonsäuren sind Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie die Methyl-, Äthyl- und die n-Propylgruppe, und des weiteren die Phenyl-, Benzyl-, Phenyläthyl-, Acetoxymethyl-, Methoxymethyl-, Hydroxymethyl-, Aminomethyl-, 2-Acetoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl- oder die 3,4,5-Trimethoxyphenylgruppe.

Zweckmässigerweise ist der Rest B die Carbonyl- oder die Hydroxymethylengruppe, welche letztere mit einer Carbonsäure verestert sein kann, die im Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist.

Am zweckmässigsten ist der Phenylrest der Thiophen-Derivate in der 1- und der 4-Stellung disubstituiert, da sich derartige Verbindungen in besonders einfacher Weise herstellen lassen, wie dies nachstehend beschrieben wird.

Somit sind besonders geeignete Verbindungen der allge-

meinen Formel (I) solche der nachstehenden allgemeinen Formeln (II) und (III)

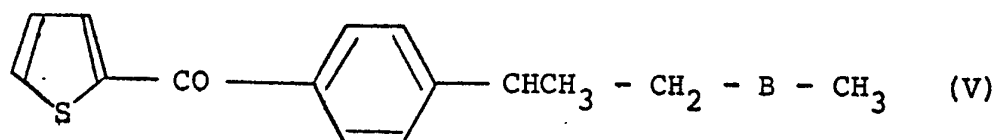
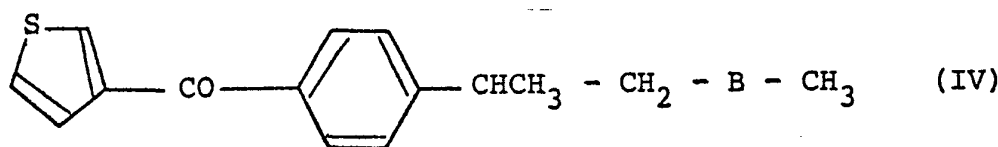


in denen die Reste A und B die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Günstige Ergebnisse werden mit Thiophen-Derivaten der allgemeinen Formeln (I), (II) und (III) erhalten, bei denen der Rest B die Carbonyl- oder die Hydroxymethylengruppe

15 ist und bei denen der Rest A die Propylengruppe bedeutet.

Demzufolge sind die weiteren erfindungsgemäss erhaltenen Thiophen-Derivate der nachstehenden allgemeinen Formeln (IV) und (V) besonders geeignet:



in denen der Rest B die bei der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen besitzt.

Bei den Thiophen-Derivaten der allgemeinen Formeln (IV) und (V) ist der Rest B besonders zweckmässig die Hydroxymethylengruppe, besonders vorteilhaft die Carbonylgruppe.

Diese vorgenannten Verbindungen besitzen ein chirales Zentrum und können deshalb in Form der R- oder S-Isomeren oder deren Gemischen, wie der R,S-Form, vorliegen.

Diejenigen Thiophen-Derivate, bei denen der Rest A die Propylengruppe ist, besitzen in besonders zweckmässiger Weise die S- oder die R,S-Konformation beim chiralen Zentrum, da die S-Verbindungen stärker wirkende entzündungsverhindernde Mittel als die entsprechenden R-Verbindungen sind.

Von Interesse sind deshalb Arzneipräparate, die Thiophen-Derivate der allgemeinen Formel (I) sowie gegebenenfalls pharmakologisch verträgliche Trägermaterialien, Verdünnungsmittel, Exzipientien und/oder weitere Wirkstoffe enthalten.

Üblicherweise sind die Arzneipräparate für eine orale Verabreichung geeignet.

Die Arzneipräparate können in üblichen Dosierungsformen, wie Tabletten, Kapseln, Sachets eines rekonstituierbaren Pulvers oder dergleichen, vorliegen. Am zweckmässigsten liegen die Arzneipräparate in Form von Einzeldosen mit einem Gehalt von 20 bis 600 mg einer erfindungsgemässen Verbindung, beispielsweise 50 bis 400 mg, vor. Derartige Arzneipräparate können einmal oder mehrmals täglich verabreicht werden, so dass die Tagesgesamtdosis bei einem 70 kg schweren Erwachsenen in der Grössenordnung von 40 bis 1200 mg, beispielsweise 100 bis 600 mg, liegt.

Die Arzneipräparate können in üblicher Weise durch Vermischen, Abfüllen, Tablettieren und dergleichen hergestellt werden, und sie können übliche Exzipientien, wie Gleitmittel, Zerfallhilfsmittel, Bindemittel, Füllstoffe, Farb- und

Geschmacksstoffe und dergleichen, enthalten. Die Arzneipräparate können in an sich bekannter Weise formuliert werden, wie dies für bekannte entzündungsverhütende Mittel, wie Indomethacin, Naproxen, Ketoprofen, Phenylbutazon oder dergleichen, beschrieben worden ist.

Gegenstand vorliegender Erfindung bilden Verfahren zur Herstellung der Thiophen-Derivate der allgemeinen Formel 40 (I), die durch die Patentansprüche 1 und 6 charakterisiert werden.

Üblicherweise findet die aromatische Acylierung unter üblichen Bedingungen nach Friedel-Crafts statt, beispielsweise unter Verwendung eines Säurechlorids in Gegenwart einer Lewis-Säure, wie Aluminiumchlorid oder Antimonchlorid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Schwefelkohlenstoff oder Methylenchlorid.

Am zweckmässigsten wird eine derartige Umsetzung bei einer Verbindung der allgemeinen Formeln (VI) oder (VII) angewendet, bei denen der Rest B die Carbonylgruppe ist.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen, in welchen B die Carbonylgruppe ist, können durch Reduktion zu Verbindungen, bei denen der Rest B die Hydroxymethylengruppe ist, weiterverarbeitet werden. Die Reaktion kann 55 unter Verwendung von Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel, wie Äthanol, oder durch Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in einem Lösungsmittel, wie Diäthyläther, mit anschliessender Regenerierung des Diarylketons unter Verwendung von Mangandioxid in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol, durchgeführt werden.

Die Variante (a) des Patentanspruchs 1 wird gewöhnlich zur Herstellung von p-substituierten Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) angewendet. Die Variante (b) des Patentanspruchs 2 wird gewöhnlich zur Herstellung der 2-Thienyl-Derivate der allgemeinen Formel (I) angewendet. Es wird hervorgehoben, dass diese kurzen Verfahrenswege, die zu den Verbindungen führen, sehr zweckmässig sind.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on

Zu einem gerührten Gemisch von 39 g Aluminiumchlorid in 150 ml Schwefelkohlenstoff tropft man bei 0°C im Verlauf von 60 Minuten ein Gemisch von 15 g 4-Phenyl-pentan-2-on und 12,8 g Thienyl-2-carbonsäurechlorid. Nach dem Stehenlassen der erhaltenen dunklen Lösung über Nacht bei Raumtemperatur dekantiert man die obere Schicht und giesst die untere, stärker viskose Schicht vorsichtig in etwa 500 ml kaltes Wasser. Das Rohprodukt extrahiert man dreimal mit je 150 ml Chloroform. Die Extrakte werden vereinigt, mit 200 ml verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird bei 0,08 Torr destilliert (Kp. 190°C). Das erhaltene Öl kristallisiert aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther, und man erhält reines 4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on vom Fp. 60 bis 61°C.

Beispiel 2

4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-butan-2-on

Das Verfahren des Beispiels 1 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass Benzylacetat anstelle von 4-Phenyl-pentan-2-on verwendet wird. Das anfänglich erzeugte, ziemlich rohe Produkt wird aus einem Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Hexan umkristallisiert, und man erhält reines 4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-butan-2-on vom Fp. 77 bis 78°C.

Beispiel 3

4-[4'-(3'-Thienoyl)-phenyl]-butan-2-on

Zu einem gerührten Gemisch aus 3,0 g 3-Thienoylchlorid und 3,0 g Benzylacetat in 50 ml Methylchlorid tropft man bei 0°C im Verlauf von 30 Minuten 3,3 ml Antimonpentachlorid zu. Dann lässt man das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten bei 0°C und schliesslich 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen, tropft weitere 3,3 ml Antimonpentachlorid hinzu und lässt die bernsteinfarbige Lösung nochmals 60 Minuten bei Raumtemperatur stehen, bevor man sie in etwa 50 bis 60 ml kalte verdünnte Salzsäure giesst. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und zweimal mit je 100 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten werden nacheinander mit etwa 100 ml verdünnter wässriger Natriumbicarbonatlösung und etwa 100 ml Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 4,4 g eines öligen Rohproduktes, das an Siliciumdioxid chromatographiert wird. Als Eluierungsmittel verwendet man ein Gemisch aus Äther und Petroläther vom Siedebereich 40 bis 60°C. Man eluiert ein blassgelbes Öl, das sich beim Stehen zu einem blass-bernsteinfarbig gefärbten Feststoff verfestigt (1,1 g). Dieser Feststoff wird nochmals chromatographiert, und man erhält 400 mg eines farblosen Feststoffes, der aus einem Gemisch von Äther und Pentan umkristallisiert wird und analytisch reines 4-[4'-(3'-Thienoyl)-phenyl]-butan-2-on vom Fp. 63 bis 64°C liefert.

Beispiel 4

S-4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on

Zu einem gerührten Gemisch von 24,45 g Aluminiumtrichlorid in 95 ml Schwefelkohlenstoff tropft man bei 0°C im Verlauf von 60 Minuten ein Gemisch von 9,4 g S-4-Phenyl-pentan-2-on und 8,02 g Thienyl-2-carbonsäurechlorid. Nach 24stündigem Rühren der erhaltenen dunklen Lösung bei Raumtemperatur dekantiert man die obere Schicht und giesst die untere viskose Schicht vorsichtig in etwa 300 ml eiskalte verdünnte Salzsäure. Das Rohprodukt wird dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 120 ml verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und

unter vermindertem Druck eingedampft. Den Rückstand destilliert man bei 176 bis 178°C und 0,08 Torr und erhält 9 g eines dunkel gefärbten Öls, das an Aluminiumoxid unter Verwendung von Hexan mit steigenden Mengen Äther als Eluierungsmittel chromatographiert wird. Man erhält 5,9 g analytisch reines S-4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{18,5} = -76,53^\circ$ (in Benzol).

Die Ausgangsverbindung S-4-Phenyl-pentan-2-on wird aus S-3-Phenyl-buttersäure ($[\alpha]_D^{18} = -60,05^\circ$ in Benzol, nach der Methode von H. Rupe in «Liebigs Annalen der Chemie» 369 (1901), 311) über das Säurechlorid nach folgendem Verfahren hergestellt.

100 ml einer 2-m-Lösung von Methyllithium in Äther (0,2 Mol) werden bei 0°C unter Stickstoff zu 19 g (0,1 Mol) Kupfer(I)-jodid in 60 ml wasserfreiem Äther getropft. Man rührt die Lösung 10 Minuten bei 0°C, kühlt sie auf -65°C und gibt langsam S-3-Phenyl-buttersäurechlorid, das aus 4,93 g (0,03 Mol) S-3-Phenyl-buttersäure und 10 ml Oxalylchlorid hergestellt worden ist, in 60 ml wasserfreiem Äther hinzu. Nach 15 Minuten tropft man bei -65°C 33 ml Methanol hinzu. Wenn das erhaltene Gemisch eine Temperatur von -30°C erreicht hat, gibt man verdünnte Salzsäure hinzu, um die Lösung zu neutralisieren. Dann wird das Gemisch durch Kieselgur filtriert. Die ätherische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Schicht nochmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden dann mit Wasser und verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach dem Destillieren erhält man 4,1 g reines S-4-Phenyl-pentan-2-on vom Kp. 110°C/11-Torr. $[\alpha]_D^{18} = -74,5^\circ$ (in Benzol).

Beispiel 5

R-4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on

Das Verfahren des Beispiels 4 wird wiederholt, jedoch mit der Massgabe, dass als Ausgangsverbindung R-4-Phenyl-pentan-2-on verwendet wird. Man erhält reines R-4-[4'-(2'-Thienoyl)-phenyl]-pentan-2-on mit einer optischen Drehung $[\alpha]_D^{18,5} = +72,08^\circ$ (in Benzol).

Das als Ausgangsverbindung verwendete R-4-Phenyl-pentan-2-on wird aus R-3-Phenyl-buttersäure ($[\alpha]_D^{23,3} = 57,12^\circ$ in Benzol, nach der Methode von A. Weidler und G. Bergson in «Acta. Chem. Scand.» 18 (1964), S. 1484) über das Säurechlorid wie folgt hergestellt.

Man tropft ein Gemisch von 1,7 ml Äthanol und 0,34 ml Tetrachlorkohlenstoff auf 5,33 g wasserfreies Magnesium. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion fügt man vorsichtig 35 ml Äther hinzu. Anschliessend gibt man 35,56 g Malonsäure-diäthylester, 35 ml Äther und 17,5 ml Äthanol in einer solchen Geschwindigkeit zu, dass die Lösung am Sieden unter Rückfluss bleibt. Das Sieden setzt man über Nacht fort. Zu der erhaltenen gerührten Lösung tropft man dann R-3-Phenyl-buttersäurechlorid, das aus 28,29 g R-3-Phenyl-buttersäure und Oxalylchlorid hergestellt worden ist, in 100 ml Äther hinzu, wobei die Lösung am Sieden unter Rückfluss gehalten wird und setzt das Sieden anschliessend weitere 4 Stunden fort. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure extrahiert man die wässrige Schicht mit Äther und vereinigt die organischen Schichten, die mit Wasser gewaschen und dann eingedampft werden. Anschliessend folgt eine 5stündige Behandlung des erhaltenen öligen Rohproduktes mit 45 ml Dimethylsulfoxid und 7 ml Wasser bei 140°C. Nach dem Aufarbeiten in üblicher Weise erhält man 24,7 g reines R-4-Phenyl-pentan-2-on vom Kp. 110°C bei 11 Torr. $[\alpha]_D^{20,0} = +73,0^\circ$ (in Benzol).

Pharmakologie

Das Thiophen-Derivat des Beispiels 1 zeigt bei einer Ver-

abreichung von 10 mg/kg Körpergewicht eine gute entzündungshemmende Wirksamkeit beim durch Carrageenin induzierten Ödem-Test. Bei einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verursacht das Thiophen-Derivat des Beispiels 1 keine ernsthafte Reizung bei den Mägen der Testtiere. Wenn das Thiophen-Derivat des Beispiels 1 beim durch Phenylchinon induzierten Schwanzkrümmungstest untersucht wird, zeigt es einen ED₅₀-Wert von 4,2 mg/kg Körpergewicht, während die Verbindung «Suprofen» einen ED₅₀-Wert von 0,78 besitzt.

10

Das Thiophen-Derivat des Beispiels 4 erzeugt eine 47prozentige Hemmung beim Carrageenin-Test bei einer Verabreichung von 125 mg/kg Körpergewicht und eine 52prozentige Hemmung bei einer Verabreichung von 25 mg/kg Körpergewicht. Bei diesem Test ruft das Thiophen-Derivat des Beispiels 5 eine 36prozentige Hemmung bei einer Verabreichung von 125 mg/kg Körpergewicht, aber nur eine 14prozentige Hemmung bei einer Verabreichung von 25 mg/kg Körpergewicht hervor.