



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

630 887

②1 Gesuchsnummer: 5977/77

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

②2 Anmeldungsdatum: 12.05.1977

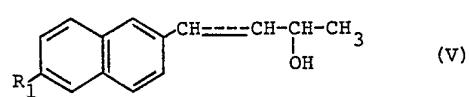
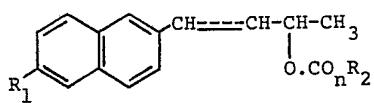
⑦2 Erfinder:  
Alexander Crossan Goudie, Harlow/Essex (GB)

②4 Patent erteilt: 15.07.1982

⑦4 Vertreter:  
Bovard & Cie., Bern

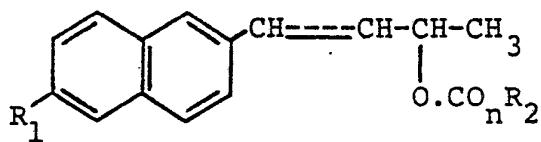
⑤4 Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxy-4-(2-naphthyl)-butan- oder -but-3-en-Derivaten.

⑤7 Die neuen Verbindungen der Formel II, worin die Substituenten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> und der Index n die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel R<sub>2</sub>O<sub>n</sub>C-OH oder einem reaktiven acylierenden Derivat davon. Die neuen Verbindungen der Formel II zeigen ein breites Spektrum entzündungshemmender Wirkung bei geringen Nebenwirkungen, wie gastrointestinaler Reizung oder Wirkung auf den Östrogenhaushalt.

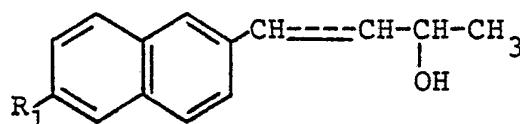


## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin  $R_1$  Chlor oder Brom, Methoxy oder Methylthio oder Alkyl mit 1-4 C-Atomen,  $R_2$  einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest einer pharmakologisch annehmbaren Säure mit bis zu 12 C-Atomen,  $n$  1 oder 2 bedeuten und die gestrichelte Linie für eine Doppelbindung oder für zwei an den benachbarten C-Atomen substituierte H-Atome steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



oder einem reaktiven acylierenden Derivat davon umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei  $R_1$  in den Formeln II und V für Chlor oder Methoxy steht.

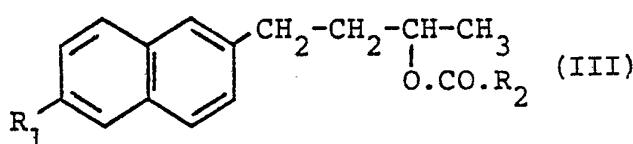
3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei  $R_1$  Chlor bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei in den Formeln II und VI  $R_2$  für Methyl oder gegebenenfalls in Salzform überführtes Aminomethyl steht.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei  $R_2$  Methyl bedeutet.

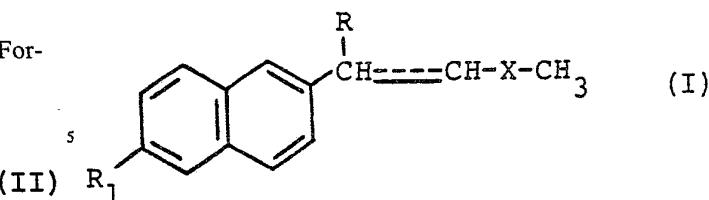
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Ausgangsverbindung der Formel V verwendet, in welcher das chirale Zentrum die S-Konfiguration aufweist.

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Herstellung einer Verbindung der Formel



eine Ausgangsverbindung der Formel V, worin die gestrichelte Linie für zwei an den benachbarten C-Atomen substituierte H-Atome steht, verwendet.

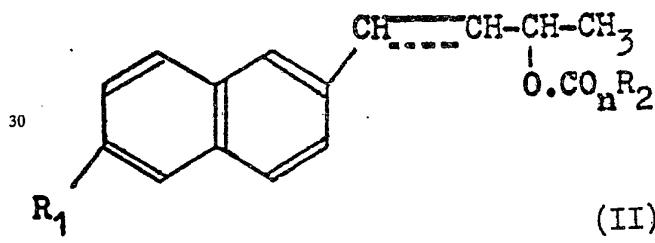
8. Nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellte Verbindungen der Formel II.



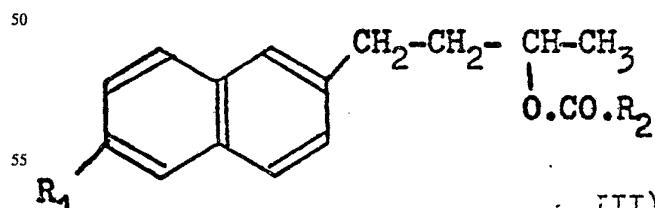
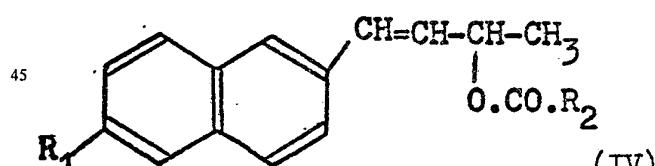
beschrieben, in der  $X$  die Carbonyl- oder die Hydroxymethylegruppe ist,  $R$  ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe bedeutet,  $R_1$  ein Chlor- oder Bromatom oder die Methoxy- oder Methylthiogruppe oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und die gestrichelte Linie eine gegebenenfalls vorliegende Doppelbindung bedeutet. Diese Verbindungen besitzen einen guten Wirkungsgrad hinsichtlich einer entzündungshemmenden Aktivität.

Es ist jetzt eine neue Gruppe von Naphthyl-Verbindungen gefunden worden, die ein breites Spektrum entzündungshemmender Wirkung, verbunden mit einem niedrigen Spiegel von Nebenwirkungen, wie gastrointestinaler Reizung oder Wirkung auf den Östrogenhaushalt, besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demzufolge das im Patentanspruch 1 definierte Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxy-4-(2-naphthyl)-butan- oder -but-3-en-25 Derivaten der Formel



Eine geeignete Gruppe von Verbindungen der Formel (II) umfasst solche der Formel IV, in der  $R_1$  und  $R_2$  die angegebene Bedeutung besitzen, doch ist eine noch geeigneteren Gruppe von Verbindungen der Formel II diejenige der Formel III, und zwar wegen ihrer grösseren Freiheit von Nebenwirkungen.



Besonders geeignete Reste für  $R_1$  bei den Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) sind das Chloratom, die Methyl-, Methoxy- und die Methylthiogruppe. Besonders bevorzugt ist bei diesen Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) die Methoxygruppe.

Besonders günstige Verbindungen sind solche der Formel (III), in der  $R_1$  die Methoxygruppe ist.

Beispiele für den Rest  $R_2$  sind Kohlenwasserstoffreste, wie Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Aralkylreste od. dgl., die durch Alkoxy-, Carboxyl-, Carboxamido-, Hydroxyl-, Acyloxy-,

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen Naphthyl-Derivaten.

In der BE-PS 219 754 und in der GB-PS 1 474 377 sind u.a. Verbindungen der Formel

Amino-, Acylamino-, Alkylamino, Dialkylaminoreste od. dgl. substituiert sein können, wobei die Aminogruppe auch in Salzform vorliegen kann. Besonders zweckmässig für den Rest R<sub>2</sub> sind solche Gruppen, die bis zu 8 Kohlenstoffatome enthalten.

Bevorzugte Reste für R<sub>2</sub> sind die Phenylgruppe, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, mit Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylgruppen oder eine dieser Gruppen, die durch Hydroxyl-, Acetoxy-, Methoxy-, Acetamido-, Amino-, niedere Alkylamino-, Di-nieder-Alkylamino-, Carboxylgruppen oder in Salzform überführte Aminogruppen od. dgl. substituiert sein kann.

Besonders geeignete Reste R<sub>2</sub> sind die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Phenyläthyl-, Acetoxymethyl-, Methoxymethyl-, Hydroxymethyl-, Aminomethyl-, 2-Acetoxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxy-phenyl- oder die 3,4,5-Trimethoxy-phenylgruppe.

Bevorzugte Reste R<sub>2</sub> sind die Methyl-, Äthyl-, Benzyl-, 2-Methoxyäthyl-, Phenyl-, 4-Methoxyphenyl- oder die in Salzform überführte Aminomethylgruppe und ganz besonders bevorzugt sind die Methyl-, Äthyl- oder Phenylgruppe, wie die 2-Acetoxyphenylgruppe.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) besitzen ein chirales Zentrum am C<sub>2</sub>-Atom. Die beschriebenen Verbindungen sind als Gemische von optischen Isomeren und in Form von im wesentlichen reinen optischen Isomeren aufzufassen. Die S-Isomeren der Verbindungen der Formeln (II), (III) und (IV) sind bevorzugte Ausführungsformen, insbesondere das S-Isomere von Verbindungen der Formel (III), bei der R<sub>1</sub> die Methoxygruppe bedeutet, da die entsprechenden Zwischenverbindungen bzw. Ausgangsverbindungen durch das nachstehend näher beschriebene Verfahren in einfacher Weise erhältlich sind.

Als Arzneimittel kam eine Verbindung der Formel (II) in Verbindung mit pharmakologisch verträglichen Trägermaterialien und/oder Verdünnungsmitteln, formuliert werden.

Am zweckmässigsten werden solche Arzneimittel für orale Verabreichung formuliert, obwohl Arzneimittel für andere Verabreichungsarten, wie für Injektionszwecke, ebenfalls in Betracht kommen.

Die Arzneimittel können übliche Trägermaterialien, wie Zerfallhilfsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Geschmacksstoffe und auch andere übliche Exzipientien enthalten, wie sie bei der Formulierung üblicher entzündungshemmender Mittel, wie Naproxen, Ketoprofen, Acetylsalicylsäure, Indomethacin od. dgl., bekannt sind.

Gewöhnlich liegen derartige Arzneimittel in Einzeldosierungen, wie Tabletten, Kapseln, Sachets oder ihren Äquivalenten, vor. Derartige Einzeldosierungen enthalten gewöhn-

lich 25 bis 500 mg, bevorzugter jedoch 50 bis 250 mg Aktivsubstanz. Die Arzneimittel können täglich einmal oder mehrmals gewöhnlich ein- bis sechsmal täglich und noch zweckmässiger zwei-, drei- oder viermal täglich, genommen werden. Die Tagesdosis an Aktivsubstanz liegt im allgemeinen im Bereich von 200 bis 1200 mg für einen 70 kg schweren Erwachsenen.

Für das erfindungsgemässen Verfahren geeignete reaktionsfähige acylierende Derivate einer Verbindung der Formel (VI) sind beispielsweise Säurehalogenide, wie Säurechloride, Säureanhydride, gemischte Anhydride, aktivierte Ester oder andere übliche Acylierungsmittel, wie solche Derivate, die durch Umsetzung einer Säure der Formel (VI) mit einem Dehydratisierungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid, erhältlich sind.

Wenn der Rest R<sub>2</sub> eine acylierbare Gruppe, wie eine Amino- oder Hydroxylgruppe, enthält, dann sollte sie während der Reaktion in üblicher Weise, beispielsweise durch Protonierung oder Silylierung od. dgl., geschützt vorliegen.

Die Acylierung wird im allgemeinen in einem üblichen organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenechlorid, Chloroform, Pyridin oder Toluol, durchgeführt. Wenn ein nichtbasisches Lösungsmittel verwendet wird, dann sollte ein Säureakzeptor, wie Pyridin, Triäthylamin od. dgl., während der Umsetzung mitverwendet werden.

Die Acylierung wird gewöhnlich bei nicht extremen Temperaturen, beispielsweise bei -10 bis 100 °C und insbesondere bei etwa 0 bis 25 °C, durchgeführt. Es ist häufig äusserst zweckmässig, die Umsetzung bei Zimmertemperatur durchzuführen.

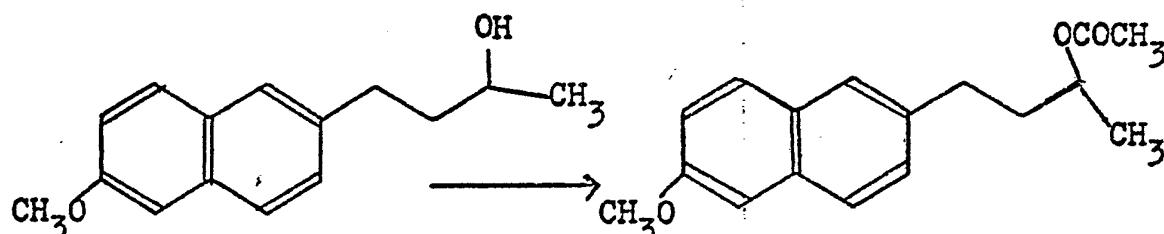
Wenn die Verbindung der Formel (V) ein Gemisch von Isomeren darstellt, dann wird gewöhnlich die nach dem beschriebenen Verfahren hergestellte Verbindung der Formel (II) als Isomerengemisch erzeugt. Wenn die eingesetzte Verbindung der Formel (V) in Form eines reinen optischen Isomeren, wie des S-Isomeren, vorliegt, wird in analoger Weise die durch dieses Verfahren erzeugte Verbindung der Formel (II) in Form des reinen optischen Isomeren, wie des S-Isomeren, vorliegen.

Die neuen S-Isomeren der Formel (V) sind als Zwischenprodukte brauchbar. Am geeignetsten sind solche S-Isomeren von Verbindungen der Formel (V), bei denen die gestrichelte Linie keine Doppelbindung darstellt, es sich also um die Butan-Derivate handelt.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

### Beispiel 1

2-Acetoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan



Zu einer Lösung von 1,5 g (0,005 Mol) 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-ol in wasserfreiem Pyridin werden bei 0 °C 1,4 g (0,02 Mol) Acetylchlorid zugetropft. Die erhaltene Lösung verfestigt sich, und es wird deshalb eine geringe Menge wasserfreies Benzol zugegeben, und dann wird die Lösung über Nacht gerührt.

Anschliessend giesst man die Lösung in Wasser und extrahiert das Gemisch mit Benzol, trocknet die Benzolschicht und dampft sie ein.

Das erhaltene Öl wird durch eine Aluminiumoxidsäule geleitet und mit einem Gemisch aus Äther und Petroläther vom Siedebereich 60 bis 80 °C eluiert. Man erhält in etwa

85prozentiger Ausbeute die reine Acetylverbindung als farbloses Öl.

Analyse für  $C_{17}H_{20}O_3$

ber.: C 74,97 H 7,40%  
gef.: C 74,97 H 7,43%

Die Ausgangsverbindung, nämlich das Butanol, kann wie folgt hergestellt werden:

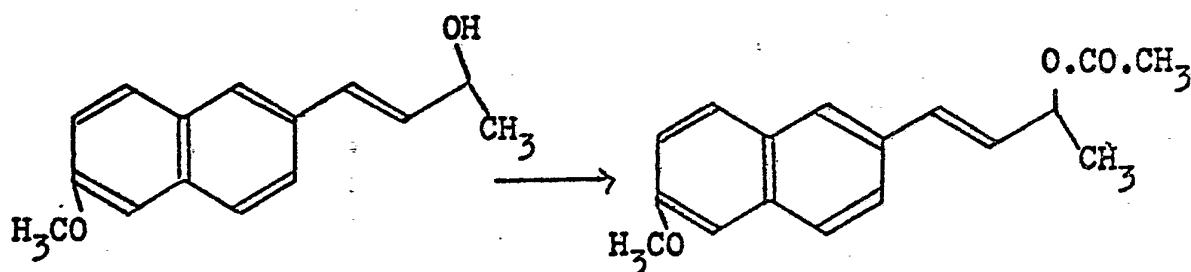
Zu einer gerührten Lösung von 5 g 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-on in 500 ml Äthanol gibt man bei 5 °C in kleinen Anteilen 1 g Natriumborhydrid hinzu. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit wässrigem Ammoniumchlorid behandelt, dann eingeengt und mehrmals mit Diäthyläther extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet

und eingedampft. Man erhält 4,7 g 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-ol vom Fp. 94 bis 95 °C.

Das 2-Acetoxy-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-butan hat sich als wirksam beim Ratten-Carageenin-Test bei oraler Verabreichung von 45 mg/kg Körpergewicht und auch wirksam beim Wattekügelchen-Test bei der Ratte bei einer oralen Verabreichung von 50 mg/kg Körpergewicht gezeigt, was darauf hinweist, dass die Verbindung eine gute entzündungshemmende Wirkung besitzt. Es wird keine gastritische Reizung bei oral verabreichten Dosen bis zu 100 mg/kg Körpergewicht beobachtet, und während der Versuche sind auch keine Todesfälle bei den Testtieren aufgetreten.

15

**Beispiel 2**  
2-Acetoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-but-3-en



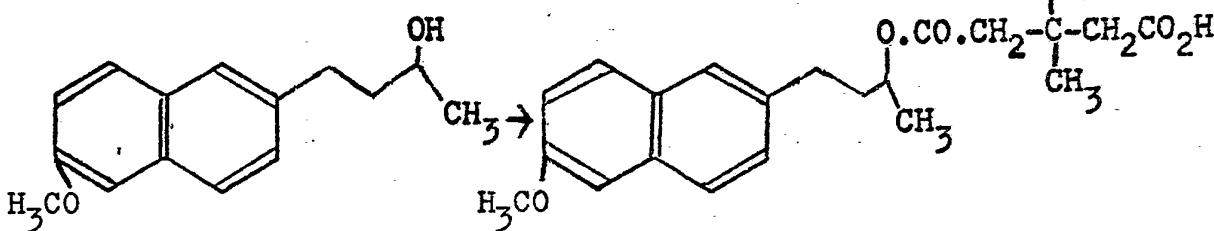
In analoger Weise zu Beispiel 1 wird 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-but-3-en-2-on mit Natriumborhydrid in Äthanol reduziert, und man erhält 4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-but-3-en-2-ol vom Fp. 123 bis 125 °C, das wie in Beispiel 1 angegeben acetyliert wird und 2-Acetoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-but-3-en vom Fp. 78 bis 80 °C liefert.

Die vorstehend genannte Verbindung besitzt eine Wirk-

samkeit beim Wattekügelchen-Test bei der Ratte bei einer Verabreichung von 50 mg/kg Körpergewicht.

30

**Beispiel 3**  
Halbester der 3,3-Dimethyl-glutarsäure  
mit 2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan

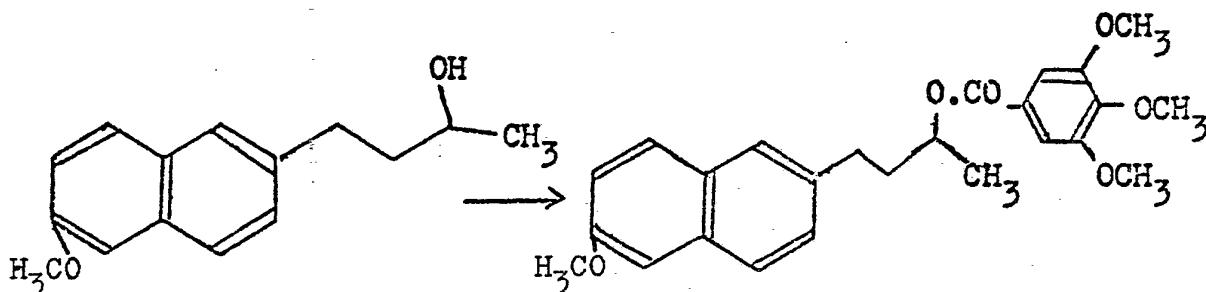


Ein Gemisch von 2,3 g (0,01 Mol) 2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan, 1,56 g (0,011 Mol) 3,3-Dimethyl-glutarsäureanhydrid, 3 ml Pyridin und 50 ml Toluol wird 48 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird eingeengt und zwischen Äther und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird mit wässriger Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die Extrakte werden mit Äther gewaschen und mit verdünnter Chlorwasserstoffsaure angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und aus einem Ge-

misch von Chloroform und Hexan umkristallisiert. Man erhält in einer Ausbeute von 2 g den Halbester der 3,3-Dimethyl-glutarsäure des 2-Hydroxy-4-(6'-methoxy-2'-naphthyl)-butans vom Fp. 85 bis 86 °C.

55

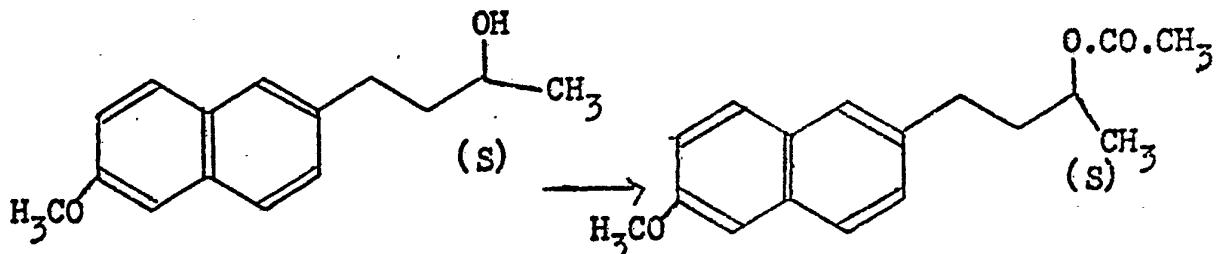
**Beispiel 4**  
3,4,5-Trimethoxy-benzoësäureester  
des 2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butans



Zu einer gerührten Lösung von 1,15 g (0,005 Mol) 2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan in 45 ml Toluol mit einem Gehalt von 3 ml wasserfreiem Pyridin fügt man 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid hinzu, das aus 1,06 g (0,005 Mol) der entsprechenden Säure und 1 ml Oxalychlorid hergestellt worden ist. Nach 48stündigem Stehen bei Zimmertemperatur fügt man zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch Wasser hinzu und extrahiert mit Äther. Der ätherische Extrakt wird zweimal mit Wasser gewaschen,

über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das rohe Öl wird an 100 g Aluminiumoxid unter Verwendung von 10prozentigem ätherischem Hexan als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält den 3,4,5-Trimethoxybenzoësäureester des 2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butans als blassgelbes Öl.

**Beispiel 5**  
S-2-Acetoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan



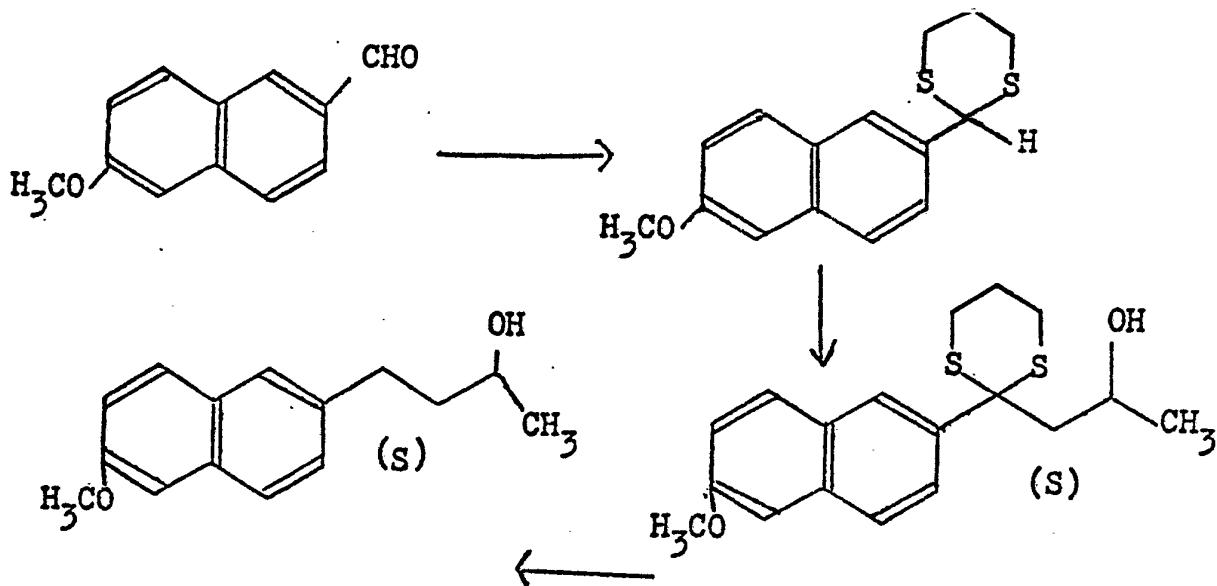
Diese Verbindung wird in analoger Weise zu Beispiel 1 unter Verwendung von S(+)-4-(6-Methoxy-2-naphthyl)-butan-2-ol als Ausgangsverbindung hergestellt.

Das farblose Öl, das man nach der vorstehend beschriebenen Chromatographie erhält, verfestigt sich beim Stehen. Nach dem Unkristallisieren erhält man festes S(-)-2-Acetoxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan vom Fp. 41 bis

43 °C. Spez. Drehung:  $[\alpha]_D^{20,0} = -16,2^\circ$  in Chloroform.

Die vorgenannte Verbindung zeigt eine Wirksamkeit beim Ratten-Carageein-Test bei einer oralen Verabreichung von 45 mg/kg Körpergewicht.

**Beispiel 6**  
S(+)-2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan



In ein gerührtes Gemisch von 9,3 g (0,05 Mol) 6-Methoxy-2-naphthaldehyd und 5,1 ml (0,05 Mol) 1,3-Propanedithiol in 50 ml Methylenchlorid leitet man wasserfreies Chlorwasserstoffgas ein, bis die Lösung gesättigt ist.

Das Rühren wird 1 Stunde lang fortgesetzt, und dann verteilt man die erhaltene Aufschlammung zwischen Wasser und Methylenchlorid. Die organische Schicht wird nacheinander mit Wasser, 1n Natriumhydroxidlösung und Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach dem Unkristallisieren des erhaltenen Feststoffes aus Methanol erhält man 11,7 g (= 95% der Theorie) 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-1,3-dithian als farblose Nadelchen.

Zu einer Lösung von 9,3 g (0,038 Mol) der zuletzt genannten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran tropft man bei  $-40^\circ\text{C}$  25,2 ml einer 1,6n ätherischen Butyllithium-

lösung (0,038 Mol) und anschliessend 2,67 ml (0,038 Mol) S(-)-Propylenoxid hinzu. Die erhaltene Lösung lässt man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure engt man das Gemisch ein und extrahiert es mit Chloroform. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält in quantitativer Ausbeute rohes 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-2-hydroxypropyl-1,3-dithian.

Dieses rohe Dithian wird 3 Stunden lang in 500 ml Äthanol in Gegenwart von 200 g Raney-Nickel unter Rückfluss erhitzt. Nach Filtrieren durch Kieselgur und Einengen wird das Rohprodukt (7,3 g) an 400 g Aluminiumoxid unter Verwendung von Chloroform chromatographiert. Nach dem Umkristallisieren des erhaltenen Feststoffes aus Äther erhält man S(+)-2-Hydroxy-4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan vom

Fp. 94 bis 95 °C. Spez. Drehung:  $[\alpha]_D^{26,2} = 12,04^\circ$  in Chloroform.

### Beispiel 7

#### 2-Acetoxy-4-(6'-chlor-2'-naphthyl)-butan

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Vorgehen, jedoch unter Verwendung von 4-(6'-Chlor-2'-naphthyl)-butan-2-on anstelle der entsprechenden 6'-Methoxyverbindung, wurde die Titelverbindung vom Fp. 38–39 °C mit den nachstehenden Analysendaten hergestellt:

Analyse für  $C_{16}H_{17}ClO_2$

ber.: C	69,43	H	6,15	Cl	12,84%
gef.: C	69,44	H	6,29	Cl	12,78%

### Beispiel 8

#### 2-Acetoxy-4-(6'-methyl-2'-naphthyl)-but-3-en

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Vorgehen wurde die Titelverbindung unter Verwendung von 4-(6'-Methyl-

2'-naphthyl)-but-3-en-2-ol anstelle von 4-(6'-Methoxy-2'-naphthyl)-butan-2-ol hergestellt. Die erhaltene Verbindung zeigte die nachstehenden Analysenresultate:

<sup>5</sup> Nmr: δ (CCl<sub>4</sub>) 7,05–7,75 (m, 6H), 6,65 (d, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,42 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

### Beispiel 9

#### 4-(6'-Methyl-2'-naphthyl)-but-2-yl-benzoat

Nach dem in Beispiel 4 beschriebenen Vorgehen wurde <sup>10</sup> die Titelverbindung unter Verwendung von Benzoylchlorid anstelle von 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid hergestellt. Die erhaltene Verbindung zeigte die nachstehenden Analysenresultate:

<sup>15</sup> Nmr: δ (CDCl<sup>3</sup>): 7,03–8,22 (m, 11H), 4,87–5,48 (m, 1H), 2,62–3,0 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 1,8–2,24 (m, 2H), 1,34 (d, 3H).