



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264298

(13) B2

(21) PV 7505-87.W
(22) Přihlášeno 15 01 87
(30) Právo přednosti od 17 01 86
AT A 107/86

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 409/02
C 07 D 333/32

(40) Zveřejněno 16 09 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

BINDER DIETER dr., VÍDEŇ, FERBER HUBERT PETER dr., ANSFELDEN,
ROVENSZKY FRANZ dr. ing., BRUCK/LEITHA, SCHRÖR KARSTEN dr.,
FRECHEN-KÖNIGSDORF (AT)

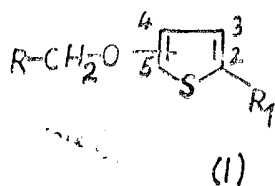
(73)
Majitel patentu

CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT, LINEC (AT)

(54) Způsob výroby dusíkatých arylmethoxythiofenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových
dusíkatých arylmethoxythiofenových deri-
vátů obecného vzorce I



kde

R znamená 2-pyridinylovou nebo 2-chino-
linylovou skupinu a

R₁ znamená —CO—(CH₂)_n—CH₃ nebo
—CH(OH)—(CH₂)_n—CH₃,
n znamená celé číslo 2 až 6,

skupina R—CH₂O— se nachází v poloze 4
nebo 5 thiofenového kruhu, jakož i hydrá-
tů a/nebo adičních solí těchto sloučenin s
kyselinami, přijatelných z farmaceutického
hlediska.

Ve výhodné skupině sloučenin obecného
vzorce I znamená R₁ skupinu —CO—(CH₂)₄-
CH₃ nebo —CH(OH)—CH₂.

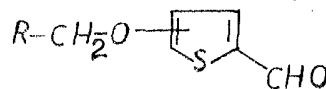
Zvláště výhodnými sloučeninami jsou 1-

2

-[5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thienyl]-1-he-
xanon a α-pentyl-5-[2-chinolinylmethoxy]-
-2-thiofenmethanol.

Dusíkaté arylmethoxythiofenové deriváty
obecného vzorce I a jejich adiční soli s ky-
selinami je možno získat tak, že se

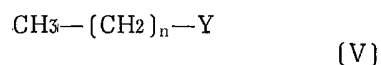
a) uvede do reakce sloučenina obecné-
ho vzorce IV



kde

R má význam uvedený u obecného vzorce
I,

se sloučeninou obecného vzorce V



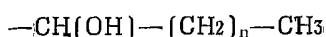
kde

n znamená celé číslo 2 až 6 a

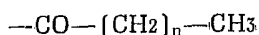
Y znamená skupinu Li nebo MgX, kde

X znamená atom bromu nebo jodu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



a popřípadě se takto získaná sloučenina působením oxidačního činidla převede na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu

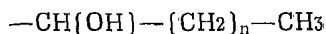


a

b) popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou adiční sůl s kyselinou, přijatelnou z farmaceutického hlediska, nebo hydrát.

Reakce sloučenin obecného vzorce IV s organokovovými sloučeninami obecného vzorce V se provádí za podmínek, které jsou běžné pro Grignardovu reakci. Je nutno postupovat tak, že se organokovové sloučeniny v roztoku v etheru nebo v tetrahydrofuranu užijí při teplotě -20 až $+20^\circ\text{C}$, s výhodou při teplotě přibližně 0°C jako předloha, a roztok aldehydu obecného vzorce IV v inertním organickém rozpouštědle, například v etheru nebo v tetrahydrofuranu, s výhodou v tetrahydrofuranu se přidává po kapkách za chlazení.

Případnou oxidaci takto získaných sloučenin obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



na ketony obecného vzorce I je možno uskutečnit působením běžných oxidačních činidel, například oxidu manganického nebo působením sloučenin šestimocného chromu, například oxidem chromovým v ledové kyselině octové nebo pyridinu nebo působením pyridiniumchlorchromátu v methylenchloridu.

Sloučeniny obecného vzorce I mají slabě zásaditou povahu. Je tedy možno je převést odpovídajícími silnými kyselinami na krystalické, z farmaceutického hlediska přijatelné adiční soli, které je možno čistit překrystalováním, například na hydrochloridy. K tomuto účelu se surový produkt rozpustí ve vhodném rozpouštědle, například v nižším alkoholu, přidá se alespoň ekvivalentní množství silné protonové kyseliny, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se nechá překrystalovat například z methanolu nebo ethanolu za případného přidání etheru. Příkladem adičních solí s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska jsou kromě solí kyseliny chlorovodíkové sírany, dusičnany, fosforečnany a adiční soli s organickými kyselinami, například s kyselinou octovou, citrónovou, oxalovou, jablečnou, salicylovou, methansulfonovou a podobně. Tyto adiční soli s kyselinami mají

stejnou farmakologickou účinnost jako odpovídající volné látky obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce V jsou známé z literatury. Sloučeniny obecného vzorce IV je možno získat z výchozích látek, které se vyrábí známým způsobem.

Oxidace získaných alkoholů na požadované aldehydy se provádí s výhodou v přítomnosti pyridiniumchlorchromátu v methylenchloridu při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska mají cenné farmakologické vlastnosti. Jde zvláště o specifický inhibiční účinek na určité enzymy, jejichž substrátem je kyselina arachidonová. Tyto enzymy řídí v enzymatickém řetězu biosyntézy prostaglandinu (PG), thromboxanu A₂ (TX A₂) a leukotrienu (LT).

Především je sloučeninami obecného vzorce I specificky inhibována 5-lipoxygenáza, která mění kyselinu arachidonovou na kyselinu 5-hydroperoxyeikosatetraonovou, jde o předstupeň tvorby leukotrienu. Mimo to brzdí sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ znamená $-\text{CO}-\text{alkyl}$ také cyklooxygenázu, která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandin G₂, který je předstupněm pro tvorbu dalších prostaglandinů a TXA₂.

Na základě těchto svých zajímavých farmakologických vlastností je možno použít sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska u lidí při onemocněních, která jsou vyvolána poruchami přeměny prostaglandinů, thromboxanu A₂ nebo leukotrienu. Jde například o reumatické záněty kloubů, alergická onemocnění a astma.

K průkazu farmakologických vlastností sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu byl měřen inhibiční účinek těchto látek na tvorbu leukotrienu B₄ (LTB₄), vyvolanou kalcium-ionoforem A 23 187. K tomuto účelu byly promyty lidské granulocyty, koncentrace buněk byla upravena na 10^7 v ml a buňky byly inkubovány 10 minut při teplotě 37°C se sloučeninami, získanými způsobem podle vynálezu, například s 1-[5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thienyl]-1-hexanolem (sloučenina v příkladu 3) nebo s α -pentyl-5-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenmethanolem (sloučenina z příkladu 5) v roztoku v dimethylsulfoxidu o koncentraci 10^{-2} M po zředění fyziologickým roztokem chloridu sodného na požadovanou koncentraci. Pak byly buňky dále inkubovány ještě 10 minut po přidání A 23 187 do koncentrace $1 \mu\text{mol}$. Reakce byla zastavena přidáním ledové kyseliny octové. Směs byla odstředěna, supernatant byl oddělen odpepětováním a byl přidán prostaglandin B₂ jako vnitřní standard.

Lipidová frakce se oddělí vysokotlakou kapalinovou chromatografií, načež se LTB₄ a je 20-OH- a 20-COOH-metabolit stanoví fotometricky při 280 nm.

Pro každou koncentraci sloučeniny, získaných způsobem podle vynálezu byly provedeny dva pokusy a pro každou látku byla stanovena koncentrace, která způsobí 50% inhibici [IC₅₀] tvorby LTb₄. Pro sloučeninu z příkladu 3 byla IC₅₀ například 0,2 μmol a pro sloučeninu z příkladu 5 1,0 μmol.

Sloučeniny obecného vzorce I a také jejich soli je možno užít jako léčiva například ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny, získané způsobem podle vynálezu ve směsi s nosiči, vhodnými pro enterální nebo parenterální podání. Jde o z farmaceutického hlediska přijatelné organické nebo anorganické nosiče, jako jsou například voda, želatina, arabská guma, mléčný cukr, škrob, stearan hořečnatý, masť, rostlinné oleje, polyalkylenglykoly, vazelina a podobně. Farmaceutické prostředky mohou mít pevnou formu, jako například tablety, dražé, čípky nebo kapsle nebo kapalnou formu, například roztoky, suspenze nebo emulze. Tyto prostředky mohou být sterilizované a/nebo mohou obsahovat další pomocné látky, jako konzervační činidla, stabilizační činidla nebo emulgátory, dále soli ke změně osmotického tlaku nebo pufry. Mimoto mohou obsahovat také další léčiva.

Praktické provedení způsobu podle vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

Příklad 1

α-pentyl-4-(2-chinolinmethoxy)-2-thiofenmethanol

K 1,46 g (0,0601 gramatomu) hořčíku v 50 ml absolutního etheru se po kapkách přidá 8,20 g (0,0543 molu) 1-brompentanu, rozpuštěného ve 20 ml etheru tak, aby se stále udržovala teplota varu pod zpětným chladičem. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá ještě 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí na teplotu -5 °C a v atmosféře bezvodého dusíku se po kapkách přidává 7,31 gramu (27,1 mmolu) 4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenaldehydu, rozpuštěného v 60 ml absolutního tetrahydrofuranu tak, aby teplota nepřevýšila 0 °C. Směs se pak míchá ještě 30 minut při teplotě 0 °C, načež se směs vlije do směsi 100 ml nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného a 100 g ledové drti. Vytvoří se sraženina, která se filtruje (Hyfle) za odsávání, obě fáze se oddělí a vodná fáze se ještě třikrát extrahuje vždy 100 ml etheru. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným za současného přidání aktivního uhlí, zfiltrují a odpaří do sucha. Získá se olejovitý odparek, který se nechá krystalizovat z diisopropyletheru a pak se nechá překrystalovat z této rozpouštědla.

Tímto způsobem se jako výsledný produkt ve výtěžku 57 % získá celkem 5,25 g svět-

le žluté krystalické látky s teplotou tání 46 až 48 °C, po překrystalování z diisopropyletheru.

Výchozí materiál je možno získat následujícím způsobem:

4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenmethanol

25,0 g (83,5 mmolu) methylesteru kyseliny 4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenkarboxylové se v 500 ml absolutního tetrahydrofuranu rozpustí v protiproudě dusíku a za chlazení a v protiproudě dusíku se po částech přidá 2,54 g (66,8 mmolu) lithium-aluminiumhydridu tak, aby teplota nepřevýšila 5 °C. Pak se směs míchá ještě 10 minut při teplotě 5 °C, načež se přidá po kapkách 10 ml ledové vody. Reakční směs se zfiltruje za odsávání (Hyfle) a sraženina hydroxidu se několikrát promyje etherem. Fáze se oddělí a vodná fáze se nasýtí chlořidem sodným. Pak se vodná fáze ještě třikrát extrahuje etherem, organické fáze se slíjí, vysuší se síranem sodným při použití aktivního uhlí, zfiltrují a odpaří do sucha.

Tímto způsobem se ve výtěžku 93 % získá 21,0 g bezbarvých krystalů s teplotou tání 126 až 128 °C, po překrystalování z methanolu.

4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenaldehyd

11,7 g (54,2 mmolu) pyridiniumchlorchromátu se uvede do suspenze v 60 ml absolutního methylenchloridu a za energického míchání se jednorázově přidá při teplotě místnosti 9,8 g (36,1 mmolu) 4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenmethanolu ve 110 ml absolutního methylenchloridu. Pak se reakční směs míchá ještě 1,5 hodiny při teplotě místnosti, zfiltruje se za odsávání (Hyfle) a odparek se čtyřikrát promyje bezvodým etherem. Filtrát se smísí s aktivním uhlím, směs se zfiltruje a odpaří. Odparek se několikrát povaří celkem ve 400 ml diisopropyletheru, roztok se zfiltruje za přidání aktivního uhlí, filtrát se odpaří na objem 80 ml a zchladí na teplotu -20 °C. Vysrážené krystaly se oddělí filtrací za odsávání a promyjí se malým množstvím chladného diisopropyletheru.

Tímto způsobem se ve výtěžku 48 % získá 4,67 g výsledného produktu ve formě žlutavých krystalů s teplotou tání 88 až 91 °C, po překrystalování z diisopropyletheru.

Methylester kyseliny 4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thiofenkarboxylové

4,70 g (29,7 mmolu) methylesteru kyseliny 4-hydroxy-2-thiofenkarboxylové, 5,28 g (29,7 mmolu) 2-chlormethylchinolinu a 4,11 gramu (29,7 mmolu) uhličitanu draselného se zahřívá v dusíkové atmosféře ve 150 ml absolutního 2-butanonu 10 hodin na teplotu

tu varu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří a získaný odparek se dělí mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a methylenchlorid. Vodná fáze se ještě třikrát extrahuje vždy 80 mililitry methylenchloridu, organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným za přidání aktivního uhlí, zfiltrují a odpaří. Tímto způsobem se získá ve výtěžku 100 % celkem 8,87 g červenavých krystalů, tento produkt se nechá překrystalovat z methanolu.

Tímto způsobem se jako výsledný produkt ve výtěžku 56 % získá celkem 4,98 g bezbarvé krystalické látky s teplotou tání 123 až 124 °C, po překrystalování z methanolu.

Methylester kyseliny 4-hydroxy-2-thiofenkarboxylové

50,0 g (0,347 molu) kyseliny 4-hydroxy-2-thiofenkarboxylové a 58,3 g (0,694 molu) hydrogenuhlíčitanu sodného se zahřívá v 900 ml absolutního 2-butanonu v dusíkové atmosféře na teplotu varu a pak se po kapkách přidá 43,7 g (0,347 molu) dimethylsulfátu v průběhu 20 minut. Pak se reakční směs zahřívá ještě 2,5 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Pak se směs odpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi vododpaří ve vakuu a odparek se dělí mezi nasycený vodný roztok uhličitane sodného a ether. Vodná fáze se ještě pětikrát extrahuje vždy 80 ml etheru. Organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným za současně-

ho přidání aktivního uhlí, načež se zfiltrují a odpaří.

Tímto způsobem se jako výsledný produkt ve výtěžku 90 % získá celkem 49,6 g žlutavé krystalické látky s teplotou tání 84 až 85 °C, po překrystalování ze směsi diisopropyletheru a petroletheru.

Příklad 2

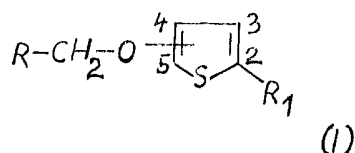
1-[4-(2-chinolinylmethoxy)-2-thienyl]-1-hexanon

2,20 g (6,44 mmolu) α -pentyl-4-[2-chinolinylmethoxy]-2-thiofenmethanolu se rozpustí v 10 ml ledové kyseliny octové a pak se za chlazení po kapkách přidá roztok 1,40 gramu (14,0 mmolů) oxidu chromového ve 30 ml ledové kyseliny octové při teplotě 20 °C. Pak se směs ještě 30 minut míchá, načež se odpaří ve vakuu. Odparek se smísí s 50 ml vody a neutralizuje se uhličitane draselným. Směs se třikrát extrahuje vždy 30 ml etheru. Organické fáze se spojí, promyjí se vodou, vysuší síranem sodným za přidání aktivního uhlí a pak se odpaří. Tímto způsobem se ve výtěžku 64 % získá 1,40 g produktu, který se nechá krystalizovat z methanolu a pak ještě dvakrát překrystalovat rovněž z methanolu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 35 % získá 0,78 g žlutavých krystalů s teplotou tání 53 až 55 °C, po překrystalování z methanolu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby dusíkatých arylmethoxythiofenových derivátů obecného vzorce I



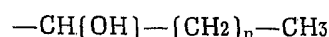
kde

R₁ znamená

R znamená 2-pyridinylovou nebo 2-chinolinyllovou skupinu a



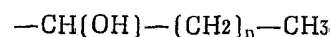
nebo



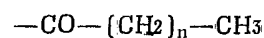
n znamená celé číslo 2 až 6,

skupina R-CH₂O- se nachází v poloze 4 nebo 5 thiofenového kruhu, jakož i hydrát-

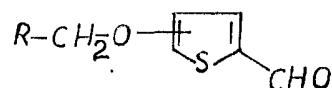
tů a/nebo adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se v případě, že v obecném vzorci znamená R₁ zbytek



nebo

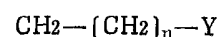


uvede se do reakce sloučenina obecného vzorce IV



kde

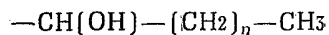
R má význam uvedený u obecného vzorce I, se sloučeninou obecného vzorce V



kde

n znamená celé číslo 2 až 6 a
Y znamená skupinu Li nebo MgX, kde
X znamená atom bromu nebo jodu,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



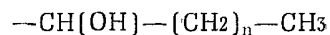
a R a n mají výše uvedený význam a popřípadě se takto získaná sloučenina působením oxidačního činidla převede na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



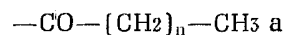
a R a m mají výše uvedený význam a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou adiční sůl s kyselou

linou, přijatelnou z farmaceutického hlediska a/nebo hydrát.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučeniny obecného vzorce IV převedou působením lithiумаalkylenových sloučenin nebo Grignardových sloučenin v etheru nebo v tetrahydrofuranu na sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



a R a m mají výše uvedený význam a tyto látky se popřípadě působením sloučenin šestimocného chromu převedou na sloučeniny obecného vzorce I, v němž R₁ znamená skupinu



R a n mají výše uvedený význam.