

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1714/83

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 333/68**
//A61K 31/38

(22) Anmeldetag: 28. 6.1979

(42) Beginn der Patentdauer: 15.11.1990

(45) Ausgabetag: 10. 6.1991

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 4515/79

(30) Priorität:

29. 6.1978 CH 7103/78 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

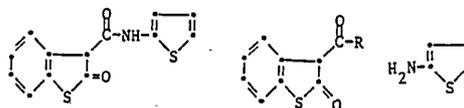
DE-OS2713584

(73) Patentinhaber:

CIBA-GEIGY AG
CH-4002 BASEL (CH).

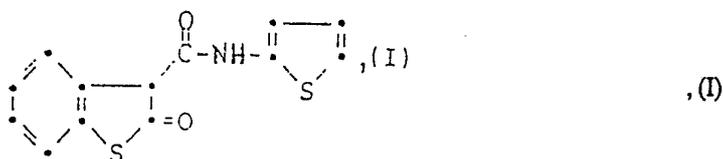
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES NEUEN N-(2-THIENYL)-2-OXO-2,3-DIHYDRO-BENZO(B)THIOPHEN-3-CARBOXAMIDS

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydrobenzo(b)thiophen-3-carboxamids I, welches auch in der tautomeren 2-Hydroxy-benzo(b)thiophen-Form vorliegen kann, und seiner Salze mit Basen. Dieses Verfahren besteht darin, daß man eine Verbindung IIa, worin R für Niederalkoxy steht, mit dem Amin V behandelt und gewünschtenfalls die erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-3-carboxamids der Formel

5



10

welches auch in der tautomeren 2-Hydroxy-benzo[b]thiophen-Form vorliegen kann, und seiner Salze mit Basen.

Salze der Verbindung der Formel I sind in erster Linie pharmazeutisch verwendbare Salze mit Basen, vor allem Metall- oder Ammoniumsalze. Metallsalze sind dabei vor allem von Metallen der Gruppen Ia, Ib, IIa und IIb des periodischen Elementensystems abgeleitete Metallsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Zink- oder Kupfersalze. Ammoniumsalze sind vor allem Salze mit sekundären oder tertiären organischen Basen, z. B. mit Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, Dimethyl- bzw. Diäthylamin oder Triäthylamin, in zweiter Linie aber auch Salze mit Ammoniak. Die Salzbildung mit der Verbindung der Formel I erfolgt wahrscheinlich aus der tautomeren 2-Hydroxy-benzo[b]thiophen-Form heraus.

Die neue Verbindung zeigt wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Im Vordergrund des Wirkungsspektrums stehen periphere analgetische Wirkungen, die sowohl an der Maus im Phenyl-p-Benzochinon-Writhing-Test als auch an der Ratte im Essigsäure-Writhing-Test analog der von Krupp et al., Schweiz. med. Wsch., Bd. 105, S. 646 (1975), beschriebenen Methode bei Dosen von etwa 1 bis etwa 10 mg/kg p. o. nachgewiesen werden können. Zusätzlich weist sie antiinflammatorische Wirkungen auf, die z. B. im Kaolinpfotenödem-Test an der Ratte analog der von Menassé und Krupp, Toxicol. Appl. Pharmacol. Bd. 29, S. 389 (1974), beschriebenen Methode bei Dosen von etwa 10 mg/kg bis etwa 100 mg/kg p. o. nachgewiesen werden können. In vitro hemmt die Verbindung außerdem auffallend stark das Prostaglandin-Synthetase-System in Dosen von 0,1-1 µl (Methode: White und Glassman, Prostaglandins, Vol. 7, No. 2, S. 123 (1974)). Ferner weist sie uricosurische Wirkungen auf, die z. B. im Phenolrot-Ausscheidungstest, analog der von Swingle et al., Arch. int. Pharmacodyn., Bd. 189, S. 129 (1971), beschriebenen Methode bei Dosen von etwa 30 bis etwa 100 mg/kg p. o. nachgewiesen werden. Die Verbindung wird deshalb als peripheres Analgetikum, z. B. zur Behandlung von Schmerzzuständen verschiedenster Genese, oder als Antiphlogistikum, z. B. zur Behandlung arthritischer Entzündungen oder zur Beeinflussung traumatischer Entzündungs- und Schwellungszustände, sowie als Uricosurikum, z. B. zur Behandlung von Gicht, verwendet.

Die neue Verbindung zeigt ebenfalls antithrombotische Wirkung, die am Kaninchen in der experimentellen Lungenembolie analog der von Silver et al., Science, Bd. 183, S. 1085 (1974), beschriebenen Methode bei Dosen von etwa 0,1 bis etwa 3 mg/kg p. o. nachgewiesen werden kann. Sie kann deshalb auch als Thrombolytikum verwendet werden.

Die Verbindung der Formel I kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel

45



50

worin R für Niederalkoxy steht, mit dem Amin der Formel

55

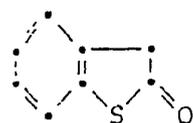


60

behandelt und gewünschtenfalls die erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

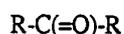
Das Verfahren wird in Anwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels und, wenn notwendig, unter Kühlen oder Erhitzen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -10 °C bis etwa +120 °C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder in einer Inertgas-, z. B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können in an sich bekannter Weise hergestellt werden.
So erhält man Verbindungen (IIa) z. B., indem man die Verbindung der Formel



, (II)

die auch in tautomerer Form, d. h. als 2-Hydroxy-benzo[b]thiophen-Verbindung, vorliegen kann, mit einer Verbindung der Formel



, (IV)

worin die Reste R unabhängig voneinander für Niederalkoxy stehen, umsetzt.

Niederalkoxy R ist Niederalkoxy mit bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy oder Isobutyloxy. Geeignete Verbindungen der Formel IV sind z. B. Diniederalkylcarbonate, wie Diäthylcarbonat.

Der Ausgangsstoff der Formel II kann beispielsweise erhalten werden, indem man ein von Cyclohexanon abgeleitetes Enamin in Gegenwart von Schwefel mit einem Cyanessigsäureester umsetzt, den erhaltenen 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäureester an der Aminogruppe acyliert, das Reaktionsprodukt mit Schwefel dehydriert und den erhaltenen 2-Acylamino-benzothiophen-3-carbonsäureester mit Natronlauge behandelt oder indem man ein entsprechendes Benzothiophen mit Butyllithium in die 2-Lithiumverbindung überführt und diese mit Wasserstoffperoxid oxydiert.

Bei den pharmazeutischen Präparaten, welche die Verbindung der Formel I enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen oder rektalen, oder parenteralen Verabreichung oder zur topischen bzw. lokalen Verwendung an Warmblütern, welche den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten von etwa 10 % bis etwa 95 %, vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 90 %, des Wirkstoffs. Pharmazeutische Präparate sind beispielsweise solche in Elixier-, Aerosol- oder Sprayform oder in Dosis-einheitsform, wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Ampullen. Die pharmazeutischen Präparate werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt.

Präparate zur oralen Anwendung kann man z. B. erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet. Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z. B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropyl-methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidin, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar und/oder Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salz davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol, Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten, Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln

können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können. Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen, z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse bestehen; als Grundmasse kommen, z. B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wäßrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wäßrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z. B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremes, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder öligiger Lösung enthalten, und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege) sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder öligiger Lösung enthalten, und für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Traganth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z. B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Die neue Verbindung kann als pharmakologisch wirksamer Stoff, insbesondere als Antiinflammatorikum, Analgetikum, Uricosurikum, Antiallergikum und/oder Thrombolytikum, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten, verwendet werden. Die Tagesdosis, die in erster Linie vom Zustand des zu behandelnden Organismus und/oder von der Indikation abhängt, beträgt für einen Warmblüter von etwa 70 kg von etwa 300 mg bis etwa 1g.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

470 mg 2-Oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carbonsäureäthylester (2,11 mM) und 218 g 2-Aminothiophen (2,22 mM) werden in 3 ml Xylol 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Produkt durch Zusatz von Hexan (3 ml) ausgefällt. Nach weiterem Verdünnen mit 5 ml Äther und Rühren wird kristallines N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid vom Fp. 142-144° (Zers.) erhalten und abgesaugt.

Beispiel 2:

20 g N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]thiophen-carboxamid werden in 250 ml Aceton suspendiert und mit 66 ml n-Natronlauge versetzt, worauf Lösung eintritt. Man dampft zur Trockne ein, verrührt den Eindampfrückstand zunächst mit Toluol und dann mit Diäthyläther, saugt ab und trocknet. Man erhält das Natriumsalz des N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydro-3-benzo[b]-thiophencarboxamides F. >280°.

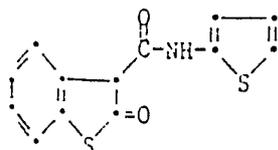
PATENTANSPRUCH

5

10

Verfahren zur Herstellung des neuen N-(2-Thienyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-3-carboxamids der Formel

15

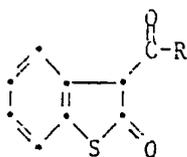


, (I)

20

welches auch in der tautomeren 2-Hydroxy-benzo[b]thiophen-Form vorliegen kann, und seiner Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

25

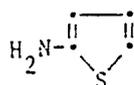


, (IIa)

30

worin R für Niederalkoxy steht, mit dem Amin der Formel

35



, (V)

40

behandelt und gewünschtenfalls die erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.