



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

222694

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 277/22

(22) Přihlášeno 03 04 81

(21) (PV 2525-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 04 80
(8011251) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 11 82

(45) Vydáno 15 09 85

(72) Autor vynálezu

CAVALLA JOHN FREDERICK, ISLEWORTH, FRANKLIN RICHARD ARTHUR, HEADING
(Velká Británie)

(73) Majitel patentu

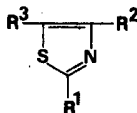
JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, MAIDENHEAD (Velká Británie)

(54) Způsob výroby thiazolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby thiazolových derivátů s farmakologickým účinkem.

V britském patentu č. 1 145 884 jsou popsány sloučeniny obecného vzorce A



(A)

kde

R^1 a R^2 stejné nebo různé znamenají substituované arylové nebo heteroarylové zbytky a
 R^3 znamená nižší alifatickou karboxylovou kyselinu o 2 až 6 atomech uhlíku nebo její sůl, ester, amid, nitril nebo derivát s hydroxamovou kyselinou, zbytek je vázán na thiazolový kruh atomem uhlíku svého alifatického řetězce,

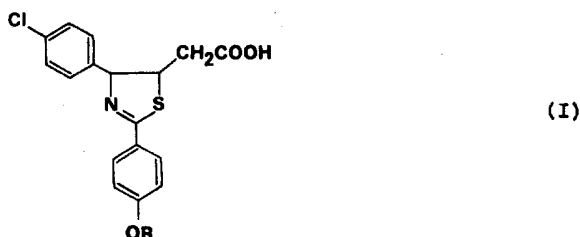
jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Podle britského patentu číslo 1 145 884 mají sloučeniny obecného vzorce A zejména protizánětlivý účinek. Příkladem R^1 a R^2 mohou být fenyl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, nižším alkylovým zbytkem, nižší alkoxykupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, substituovanou aminoskupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou, alkylsulfonylovou skupinou nebo trihalogenmetylovou skupinou.

Protizánětlivý účinek specifických sloučenin obecného vzorce A proti otoku zadní nohy krysy, který byl vyvolán karageninem je popsán v publikaci Brown a další v Journal of Medicinal Chemistry, 1974, sv. 17, č. 11, str. 1 177 až 1 181. Při zkoumání vztahů mezi strukturou a účinností bylo možno prokázat, že protizánětlivá účinnost byla největší v případě, že substituent R^2 znamená 4-chlorfenyl. Výhodnou skupinou R^1 byl fenyl a substituce tohoto kruhu v poloze 4 snižovala protizánětlivý účinek. To znamená, že substituce metoxyskupinou a karboxylovou skupinou v poloze 4 podstatně snižovala účinnost v případě, že substituent R^2 znamená 4-chlorfenyl.

Nyní bylo prokázáno, že význačný protizánětlivý účinek zejména při místním podání mají některé kyseliny thiazol-5-octové, které nejsou zvláště uvedeny v obecném vzorci A, v němž R^1 znamená fenylový zbytek, substituovaný v poloze 4. Mimoto má tato skupina kyselin thiazol-5-octových nízkou toxicitu.

Vynález se týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu, například alkanoylovou skupinu o 2 až 7 atomech uhlíku, s výhodou 2 až 5 atomech uhlíku, jakož i soli těchto sloučenin.

Příkladem významu R může být zbytek kyseliny octové, propionové, máslé, isomáslé, valerové a isovalerové.

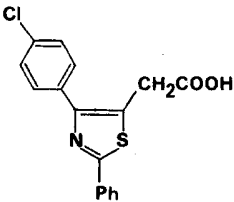
Sloučeniny obecného vzorce I tvoří soli, například adiční soli s kyselinami jako kyselinou chlorovodíkovou a bromovodíkovou nebo soli s hydroxidy alkalických kovů, například sodným nebo draselným nebo kovů alkalických zemin, například soli vápenaté. Tyto soli se připraví známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou protizánětlivou účinnost způsobem popsáným v publikaci Tenelli a další, Endocrinology 77, 625 (1965):

Byly užity krysy samice ve skupinách po 10, kmene Sprague-Dowley o hmotnosti 60 až 70 g. Byl vyvolán otok ucha injekcí do obou stran uší, k injekci bylo užito dráždivé směsi, která sestávala z 1 % krotonového oleje, 20 % pyridinu, 5 % vody a 74 % dietyléteru, u kontrolních krys bylo užito pouze této směsi bez účinné látky. Směs byla aplikována pouze jednou a pouze do pravého ucha. Po 6 hodinách byla zvířata usmrcena a část ucha o průměru 9 mm byla vyřazena a zvážena. Protizánětlivý účinek zkoumané látky byl vyjádřen jako procentuální rozdíl průměrného vzestupu hmotnosti v případě ucha kontrolních skupin a ucha skupiny, ošetřené zkoumanou sloučeninou. Vztah je možno vyjádřit následující rovnicí:

$$\% \text{ inhibice} = 100 \times \frac{(\text{průměrný vzestup hmotnosti pokusné skupiny}) - (\text{průměrný vzestup hmotnosti kontrol})}{(\text{průměrný vzestup hmotnosti u kontrol})}$$

Výsledky pro některé ze sloučenin obecného vzorce I jsou uvedeny v následující tabulce spolu s výsledky 3 pokusů v případě výhodné sloučeniny podle publikace Brown a další v J. Med. Chem. tak, jak byla svrchu citována a to zejména pro kyselinu 4-(p-chlorfenyl)-2-fenylthiazol-5-octovou (B):

Sloučenina obecného vzorce I	Dávka	% inhibice
R = H	50 μ g	16 %
	500 μ g	33 %
	2,5 mg	86 %
	5 mg	92 %
R = COCH ₃	50 μ g	-14 %
	500 μ g	41 %
	2,5 mg	85 %
	5 mg	100 %
R = COC ₄ H ₉	50 μ g	41 %
	500 μ g	54 %
	2,5 mg	71 %
	5 mg	87 %
	50 μ g	-30, 15, -7 %
	500 μ g	10, 35, 52 %
	2,5 mg	93, 79, 89 %
(B)	5 mg	92, 93, 93 %

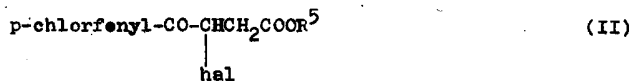
Všechny sloučeniny mají vyjádřenou protizánětlivou účinnost přibližně téhož řádu.

Toxicita sloučenin obecného vzorce I byla měřena tak, že sloučeniny byly podávány perorálně skupinám 3 samců a 3 samic kmene TFW při normálním podání v různých dávkách. Výsledky, získané pro sloučeninu vzorce I, v němž R znamená atom vodíku a pro sloučeninu B podle svrchu uvedené citace v J. Med. Chem. jsou uvedeny v následující tabulce:

Dávka mg/kg	Počet uhynutí (hodiny od ošetření)			
	Vzorec I (R = H)		Vzorec B	
	24 hodin	5 dnů	24 hodin	7 dnů
450	0	0	2	3
675	1	1	3	6
1 012,5	1	1	3	6
1 518,8	1	1	2	4
2 278,1	0	0	3	3
3 417,2	0	0	5	6

Tyto výsledky ukazují, že kyselina 4-(p-chlorfenyl)-2-(p-hydroxyfenyl)thiazol-5-octová je podstatně méně toxická než odpovídající 2-fenylanalogy vzorce B.

Způsob podle vynálezu pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jejich adičních solí s kyselinami spočívá v tom, že se uvede v reakci alfa-halogenketon obecného vzorce II



kde

hal znamená atom halogenu a

R^5 znamená atom vodíku, alkyl nebo aralkyl,

s thiamidem obecného vzorce III



kde

R^6 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu o 2 až 7 atomech uhlíku alkyl nebo aralkyl, přičemž v případě, že R^6 ve výsledném produktu znamená alkyl nebo aralkyl, provádí se dealkylace za vzniku sloučeniny, v níž R znamená atom vodíku a v případě, že R^5 znamená alkyl nebo aralkyl, provádí se hydrolyza za vzniku sloučeniny, v níž R^5 znamená atom vodíku a popřípadě se sloučeninou obecného vzorce I, v níž R znamená atom vodíku acyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž R znamená alkanoylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku a popřípadě se ještě vytvoří sůl sloučeniny obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu je podrobně popsán v britském patentovém spisu č. 1 145 882.

Acylaci sloučenin obecného vzorce I, v nichž R znamená atom vodíku, je možno provádět standardním způsobem při použití acylačního činidla s obsahem acylové skupiny R, například anhydridu nebo halogenidu, například chloridu kyseliny.

Způsoby k provádění dealkylace jsou zásadně známy, postupuje se například tak, že se na étery působí bromovodíkem, jodovodíkem nebo bromidem boritým. R^6 znamená s výhodou alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, zvláště metyl.

Hydrolyzu výsledných esterů je možno provádět známým způsobem, například použitím hydroxidu alkalického kovu a okyselením.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které obsahují jako účinnou složku sloučeniny obecného vzorce I nebo její sůl přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s farmaceutickým nosičem. Je možno užít jakéhokoli běžného nosiče. Ve farmaceutickém prostředku jde obvykle o pevný nebo kapalný nosič nebo o směs pevného nebo kapalného nosiče, v některých prostředcích typu aerosolu může být nosičem plyn.

Pevné prostředky zahrnují prášky, granule, tablety, kapsle, například z tvrdé nebo měkké želatiny, čípky a vaginální globule. Pevným nosičem může být jedna nebo větší počet látek, které mohou také působit jako chuťové látky, kluzné látky, napomáhající vzniku roztohu nebo suspenze, plnidla, látky napomáhající lisování, lepidlové látky nebo látky, usnadňující rozpad tablety. Může jít rovněž o potahový nebo obalový materiál. V případě prášků

je nosič jemně rozptýlená pevná látka, která se mísí s jemně rozptýlenou účinnou složkou. V tabletách se účinná složka mísí s nosičem, který je lisovatelný ve vhodném poměru na požadovaný tvar a požadovanou velikost. Prášky a tablety s výhodou obsahují až 99 %, například 0,03 až 99 %, s výhodou 1 až 80 % účinné složky. Vhodným pevným nosičem je například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, metylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, vosky s nízkou teplotou tání a iontoměničové pryskyřice.

Pod pojem "prostředek" spadá účinná látka spolu s nosičem a obalem například za vzniku kapsle, v níž je účinná látka s nosičem nebo bez něj opatřena obalem a je s ním spojena. Totéž platí o prostředcích, jejichž obalem jsou oplátky.

Kapalné prostředky obsahují například emulze, suspenze, roztoky, sirupy, elixíry a prostředky pod tlakem. Účinná složka se například rozpustí nebo uvede v suspenzi ve farmaceutickém kapalném nosiči, například ve vodě, organickém rozpouštědle, směsi obou těchto látek nebo ve farmaceuticky přijatelném oleji nebo tuku. Kapalný nosič může obsahovat vhodné přísady, například látky usnadňující rozpustnost, emulgátory, pufry, konzervační činidla, sladidla, chuťové látky, napomáhající vzniku suspenze, zahušťovadla, barviva, regulátory viskozity, stabilizátory a regulátory osmotického tlaku. Vhodnými příklady kapalných nosičů pro perorální i parenterální podání mohou být voda, zvláště s obsahem svrchu uvedených přísad, například derivátů celulózy, s výhodou roztoku sodné soli karboxymethylcelulózy, alkoholy, a to jednosytné i vícesytné alkoholy, například glycerol a glykoly a deriváty těchto látek jakož i oleje, například frakcionovaný kokosový olej a arašídový olej. Pro parenterální podání může být nosičem rovněž ester alifatické kyseliny, například etyloleát a isopropylmyristát. Sterilní kapalné nosiče se užívají v případě sterilních kapalných prostředků pro parenterální podání. Kapalným nosičem pro prostředky pod tlakem může být halogenovaný uhlovodík nebo jiný nosný plyn, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Kapalné farmaceutické prostředky a to například sterilní roztoky nebo suspenze je možno užít pro nitrosvaleové, intraperitoneální nebo podkožní injekční podání. Sterilní roztoky je možno podávat také nitrožilně. V případě, že sloučenina má perorální účinnost, je možno ji podat buď ve formě kapalného nebo pevného farmaceutického prostředku.

S výhodou má farmaceutický prostředek tvar jednotlivé lékové formy, například tablety nebo kapsle. V těchto formách je předek rozdělen na jednotlivé dávky, které obsahují příslušné množství účinné složky. Tuto formu je možno různým způsobem balit, například jako prášky, lékovky, ampule, předem naplněné injekční stříkačky nebo sáčky z plastické hmoty s obsahem kapaliny. Kapsle nebo tablety může obsahovat jednotlivou dávku nebo je nutno užít větší počet tablet najednou. Množství účinné složky v jednotce lékové formy se může pohybovat od 0,5 do 750 mg nebo více podle potřeby a v závislosti na účinnosti účinné složky. Vynález zahrnuje také prostředky, v nichž se účinná látka nachází bez nosiče jako jednotlivá dávka.

Vynález rovněž zahrnuje polotuhé nebo aerosolové farmaceutické prostředky pro místní podání, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s farmaceutickým nosičem, vhodným pro místní podání.

Pod pojmem "polotuhý farmaceutický prostředek" se rozumí mazání, krém, mast, pasta, želé nebo jakýkoli jiný farmaceutický nebo kosmetický prostředek podobné konzistence vhodný pro nanesení na kůži. Příkladem polotuhých prostředků mohou být lékové formy, uvedené v kapitole 17 publikace *The Theory and Practices of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, vydáno Lea and Febiger (1970) a v kapitole 67 publikace *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15. vydání (1975), vydáno Mack Publishing Company.

Prostředek, určený pro místní podání s výhodou obsahuje 0,1 až 20 hmotnostních % účinné složky. Může obsahovat například 0,5 s výhodou 1 až 10 hmotnostních % účinné složky.

Nosičem pro prostředky pro místní podání může být jakýkoli nosič, vhodný k výrobě polotuhých prostředků pro místní podání nebo aerosolových prostředků pro místní podání. Příkladem vhodných nosičů pro polotuhé prostředky jsou uvedeny ve svrchu uvedené publikaci Lachmana, Liebermana a Kaniga a v kapitole 67 svrchu uvedené publikace Remington's Pharmaceutical Sciences.

Nosičem pro polotuhý prostředek může být například emulze typu olej ve vodě, například emulze měkkého a kapalného parafinu ve vodě. Nosičem může také být látka, schopná absorpce, například směs oleje z vlny a měkkého parafinu. Třetí skupinou vhodných nosičů jsou látky, mísitelné s vodou, například směsi polyetylenglykolu s vysokou a nízkou molekulovou hmotností.

V případě, že prostředkem je aerosol pro místní podání, obsahuje prostředek obvykle účinnou látku a snadno zkapalnitelný plyn. Příkladem snadno zkapalnitelných plynů jsou halogenované uhlovodíky a zkapalněné nižší uhlovodíky, které se běžně užívají jako hnací plyny pro všechny typy aerosolů. Za nižší uhlovodík se pokládá uhlovodík s obsahem až 6 atomů uhlíku.

Kromě účinné látky a nosiče může prostředek podle vynálezu obsahovat ještě další složky, například antioxidační látky, pufrы, emulgátory, parfémь, konzervační látky a rozpouštědla, které přispívají k vlastnostem výrobku, tak, jak jsou požadovány v případě místního podání. Zejména je možno užít pufrы k úpravě pH například v rozmezí 4 až 5,5, například 4,8, takže je možno udržet účinnou složku ve formě volné kyseliny. Prostředek může rovněž obsahovat další účinné složky.

Při použití prostředků s obsahem účinných látek vyrobených způsobem podle vynálezu je možno léčit záněty u teplokrevných živočichů tak, že se místně podá množství sloučenin obecného vzorce I, které má protizánětlivý účinek. Místním podáním se rozumí podání na zevní povrch kůže. Účinnou složku je možno v tomto případě podat zejména ve formě některého ze svrchu uvedených farmaceutických prostředků, určených pro místní podání.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

Kyselina 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octová

Kyselina 4-(chlorfenyl)-2-(4-metoxyfenyl)thiazol-5-octová v množství 1,26 g (3,5 mmol) se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve směsi 10 ml ledové kyseliny octové a 20 ml kyseliny bromovodíkové o koncentraci 48 % po dobu 4 hodin. Po zchlazení vykristalizuje 1,03 g hydrobromidu výsledné sloučeniny. Krystaly se oddělí, promyje se vodou a éterem a usuší, výsledný produkt má teplotu tání 239 až 241 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{17}H_{12}ClNO_3S \cdot HBr$

vypočteno:	47,8 % C,	3,1 % H,	3,3 % N,	ionty bromu 18,7 %;
nalezeno:	47,7 % C,	3,1 % H,	2,4 % N,	ionty bromu 19,2 %.

P ř í k l a d 2

Kyselina 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octová

27 g kyseliny 3-brom-3-(4-chlorbenzoyl)propionové a 14,6 g 4-hydroxythiobenzamidu se zahřívá na 80 °C v 50 ml dimethylformamidu. Reakční směs se udržuje hodinu na této teplotě, načež se zchladí a vlije do ledové drti. Výsledný prýžovitý produkt tuhne, oddělí se filtrací, promyje se vodou, čímž se získá 31,6 g prášku o teplotě tání 184 až 194 °C za rozkladu.

Tento prášek se nechá překrystalovat ze směsi vody a isopropanolu, čímž se získá 25,5 g hemihydrátu výsledné látky o teplotě tání 192 až 194 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{17}H_{12}ClNO_3S \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 57,55 % C, 3,7 % H, 3,9 % N;
nalezeno: 57,7 % C, 3,5 % H, 3,6 % N.

Příklad 3

Kyselina 2-(4-acetoxifenyl)-4-(4-chlorfenyl)thiazol-5-octová

7,0 g (0,016 mol) kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octové se rozpustí v 493 ml (0,372 mol) hydroxidu sodného o koncentraci 0,1 N a zchladí na 0 °C. Přidá se 1,5 ml (0,016 mol) anhydridu kyseliny octové a směs se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. K roztoku se přidá zředěná kyselina chlorovodíková, výsledná sraženina se odfiltruje, promyje malým množstvím vody, usuší a nechá překrystalovat z metyletylketonu, čímž se získá jako bezbarvá pevná látka 2,4 g výsledné látky o teplotě tání 177 až 180 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{14}ClNO_4S$

vypočteno: 58,84 % C, 3,64 % H, 3,61 % N;
nalezeno: 58,94 % C, 3,87 % H, 3,43 % N.

Příklad 4

Kyselina 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-valeryloxyfenyl)thiazol-5-octová

3,81 g (0,011 mol) kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octové se rozpustí v 55 ml (0,027 mol) hydroxidu sodného o koncentraci 0,2 N a směs se zchladí na teplotu 0 °C. Pak se přidá 2,0 g (0,011 mol) anhydridu kyseliny valerové a reakční baňka se energicky třepí 4 minuty. Pak se přidá zředěná kyselina chlorovodíková a vzniklý pryžovitý produkt se extrahuje chloroformem. Chloroformová vrstva se promyje vodou, oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, čímž se získá bílá pevná látka. Tato pevná látka se míchá 1/4 hodiny s vodou při teplotě 50 °C, pak se směs zfiltruje, pevný podíl se vysuší, čímž se získá 3,68 g výsledného produktu jako bezbarvá pevná látka o teplotě tání 197 až 199 °C.

Analýza pro $C_{22}H_{20}ClNO_4S$:

vypočteno: 61,46 % C, 4,69 % H, 3,26 % N;
nalezeno: 61,16 % C, 4,61 % H, 3,11 % N.

Příklad 5

Kyselina 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octová

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 2, avšak uvede se v reakci metyl-3-brom-3-(4-chlorbenzoyl)propionát a 4-hydroxythiobenzamid, čímž se získá metyl-4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-acetát. Tato sloučenina se hydrolyzuje působením 2 N hydroxidu sodného, čímž se získá svrchu uvedený výsledný produkt.

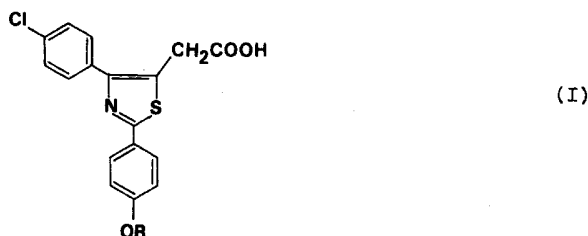
Příklad 6

Kyselina 4-(4-chlorfenyl)-2-(4-hydroxyfenyl)thiazol-5-octová

Kyselina 2-(4-acetoxifyfenyl)-4-(4-chlorfenyl)thiazol-5-octová, připravená způsobem podle příkladu 3 se hydrolyzuje působením 2 N hydroxidu sodného, čímž se získá svrchu uvedený výsledný produkt.

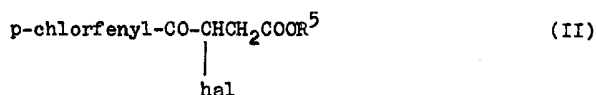
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby thiazolových derivátů obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu o 2 až 7 atomech uhlíku, jakož i soli těchto sloučenin, vyznačující se tím, že se uvede v reakci alfa-halogenketon obecného vzorce II



kde

hal znamená atom halogenu a

R⁵ znamená atom vodíku, alkyl nebo arylalkyl,

s thioamidem obecného vzorce III



kde

R⁶ znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu o 2 až 7 atomech uhlíku, alkyl nebo aralkyl, přičemž v případě, že R⁶ ve výsledném produktu znamená alkyl nebo aralkyl, provádí se dealkylace za vzniku sloučeniny, v níž R znamená atom vodíku a v případě, že R⁵ znamená alkyl nebo aralkyl, provádí se hydrolýza za vzniku sloučeniny, v níž R⁵ znamená atom vodíku a popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, v níž R znamená atom vodíku acyluje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v níž R znamená alkanoylovou skupinu o 2 až 7 atomech uhlíku a popřípadě se ještě vytvoří sůl sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije sloučeniny obecného vzorce II, v níž hal znamená atom chloru nebo bromu a R⁵ má výše uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se užije sloučeniny obecného vzorce III, v níž R⁶ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se uvede v reakci kyselina 3-brom-3-(4-chlorfenyl)propionová se 4-hydroxythiobenzamidem za vzniku kyseliny 4-(4-chlorfenyl)-2-(3-hydroxyfenyl)thiazol-5-octové.