



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

205047
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 333/52

(22) Přihlášeno 28 10 76
(21) (PV 7204-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 10 75
(626010) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 07 80

(45) Vydáno 15 01 84

(72)
Autor vynálezu

JONES CHARLES DAVID a SUAREZ TULIO, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

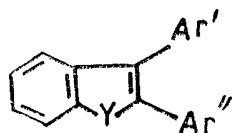
ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových 2-fenyl-3-arylbenzothiofenových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-fenyl-3-arylbenzothiofenových derivátů včetně 1-oxidů těchto sloučenin, které je možno užít jako látky, omezující plodnost. Tyto sloučeniny je možno vyrobit reakcí 3-halogenkarbonylbenzothiofenu nebo benzothiofenu se substituovaným benzenem nebo benzoylchloridem.

Jsou známy sloučeniny obecného vzorce



kde

Ar znamená arylový zbytek a

Y znamená různé funkční skupiny, například $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$ a $-\text{SCH}_2-$.

Sloučeniny této skupiny obvykle mají schopnost potlačovat plodnost.

V publikaci Lednicer a další, J. Med. Chem., 8, (1965), str. 52 až 57, jsou popsány 2,3-difenylindeny a jejich deriváty jako činidla, potlačující plodnost.

V publikacích Lednicer a další, J. Med.

2

Chem., 9, (1966), str. 172 až 175, Lednicer a další, J. Med. Chem., 10, (1967), str. 78 až 84 a další, J. Med. Chem., 8 (1965), str. 213 až 214 se popisují různé 1,2-diaryl-3,4-dihydronaftalen jako účinné látky proti plodnosti. Mimoto se v US patentech č. 3 274 213, 3 313 853, 3 396 169 a 3 567 737 popisují různé 1,2-difenyl-3,4-dihydronaftaleny jako sloučeniny, vhodné pro totéž použití.

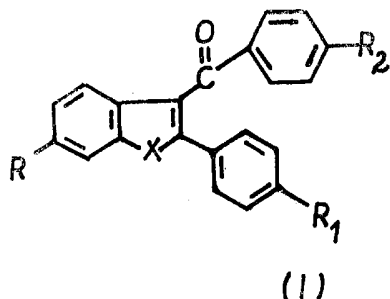
Rada dalších US patentů uvádí 1,2-difenyl-3,4-dihydronaftaleny a 2,3-difenylindeny jako prostředky proti plodnosti. Jde zejména o US patenty č. 3 293 263, 3 320 271, 3 483 293, 3 519 675, 3 804 851 a 3 862 232.

Mimoto byl zjištěn v publikaci Crenshaw a další, J. Med. Chem., 14, (1971), str. 1185 až 1190 obdobný účinek pro různé 2,3-diarylbenzothiofeny. Některé z těchto látek jsou popsány v US patentu č. 3 413 305. Mimoto Crenshaw a další objevili další látky, které spadají do téže skupiny sloučenin. 2,3-diarylbenzofurany, které rovněž odpovídají shora uvedeným benzothiofenům byly popsány v US patentu č. 3 394 125.

Přesto trvá nutnost nalézt další účinné látky, potlačující plodnost, a to zejména látky nesteroidní povahy. Nové sloučeniny obecného vzorce I tuto podmínku splňují. Jde o 2-fenyl-3-arylbenzothiofenyl a 3-fenyl-3-arylbenzothiofen-1-oxidy, které se

svou strukturou podstatně liší od svrchu uvedených známých sloučenin. Jde o nesterooidní látky s vyjádřeným účinkem proti plodnosti.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových 2-fenyl-3-arylbenzothiofenových derivátů obecného vzorce I

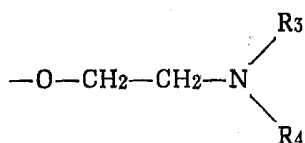


kde

X znamená atom síry nebo skupinu —SO—,

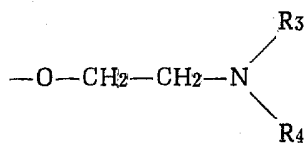
R znamená atom vodíku, hydroxyl nebo alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₁ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, acyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyloxyskupinu, adamantoyloxyskupinu, atom chloru, bromu nebo skupinu

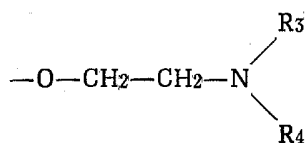


a

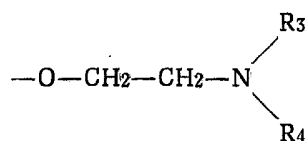
R₂ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu



R₃ a R₄, které jsou stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklický kruh, a to kruh pyrrolidinový, piperidinový, hexamethyleniminový nebo morfolinový, za předpokladu, že v případě, že R₂ znamená atom vodíku, znamená R₁ atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu

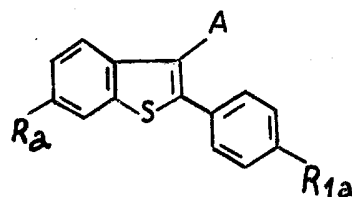


a alespoň jeden ze symbolů R a R₁ je odlišný od atomu vodíku, jakož i netoxických adičních solí s kyselinami v případě těchto látek, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamenají skupinu



vyznačující se tím, že se

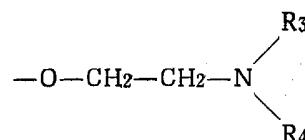
1) uvede v reakci 2-fenylbenzothiofenový derivát obecného vzorce II



kde

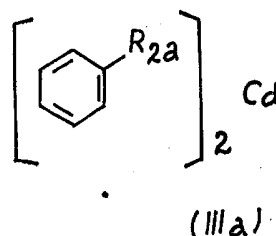
R_a znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupinu nebo p-halogenafenacyloxyskupinu,

R_{1a} znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, atom chloru, atom bromu, fenacyloxyskupinu, p-halogenfenacyloxyskupinu nebo skupinu



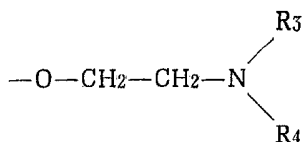
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, A znamená skupinu —CO—Cl, se sloučeninou obecného vzorce IIIa



kde

R_{2a} znamená atom vodíku, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupinu, halogenfenacyloxyskupinu nebo skupinu



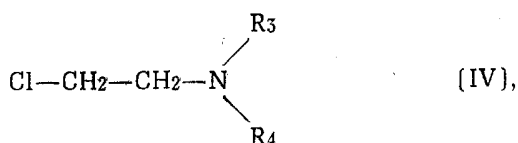
kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam a za předpokladu, že R_{2a} má odlišný význam od atomu vodíku v případě, že R_a i R_{1a} v obecném vzorci II znamenají atomy vodíku,

2) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v předchozím stupni, v níž R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu a R má odlišný význam od fenacyloxyskupiny nebo p-halogenfenacyloxyskupiny se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu,

3) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v stupni označeném 1), v níž R₁ nebo R₂ znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem ze skupiny pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu,

4) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R₁ nebo R₂ znamená hydroxyskupinu, se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam,

5) popřípadě se uvede v reakci sloučenina získaná ve stupni označeném 2) nebo 3), v níž R₁ znamená hydroxyskupinu a R₂ má odlišný význam od atomu vodíku nebo hydroxyskupiny se sloučeninou obecného vzorce V



kde

R₅ znamená acyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyl nebo adamantoyl,

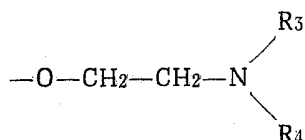
6) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R znamená alkoxyskupinu s reakčním činidlem ze skupiny pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená hydroxyskupinu,

7) takto získaná sloučenina, v níž R, R₁ nebo R₂ znamená fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu se uvede v reakci se zinkem a kyselinou octovou při tep-

lotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R, R₁ nebo R₂ znamenají hydroxyskupinu a

8) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž X znamená atom síry s oxidačním činidlem za vzniku odpovídajícího sulfoxidu, v němž X znamená skupinu —SO—.

Netoxické adiční soli s kyselinami přicházejí v úvahu v případě sloučenin obecného vzorce I, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamená skupinu



Je možno uvést organické a anorganické adiční soli s kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, sulfonovou, vinnou, fumarovou, bromovodíkovou, glykolovou, citrónovou, maleinovou, fosforečnou, jantarovou, octovou nebo dusičnou. S výhodou se adiční soli připravují s kyselinou citrónovou. Všechny tyto soli je možno získat běžným způsobem.

Pod pojmem „alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku“ se rozumí skupina s přímým i rozvětveným řetězcem jako methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, terc.butyl, isobutyl a sek.butyl.

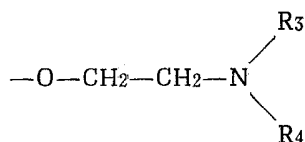
Pod pojmem „alkoxyl o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem, například methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, isopropoxyskupina, n-butyloxyskupina, isobutyloxyskupina, terc.butyloxyskupina, sek.-butyloxyskupina, n-amyloxyskupina, isoamyl-oxyskupina nebo sek.amyl-oxyskupina.

Pod pojmem „acyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí například formyloxyskupina, acetoxyskupina, propionoxyskupina, butyroxyskupina a valeroxyskupina.

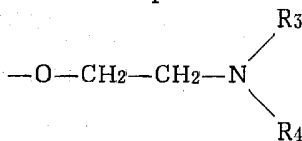
Pod pojmem „alkoxykarbonyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku“ se rozumí například methoxykarbonyloxyskupina, ethoxykarbonyloxyskupina, propoxykarbonyloxyskupina, butoxykarbonyloxyskupina a pentyloxykarbonyloxyskupina.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou benzothiofeny, to znamená látky vzorce I, v nichž X znamená atom síry.

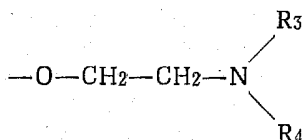
Z těchto benzothiofenů ještě existuje celá řada výhodnějších podskupin. Jednou touto podskupinou jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X, R a R₁ mají svrchu uvedený význam a R₂ znamená skupinu



Další výhodnou podskupinou sloučenin vzorce I jsou látky, v nichž R_2 znamená atom vodíku a buď R znamená hydroxyl nebo R_1 znamená skupinu

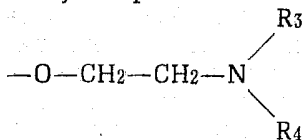


Další výhodnou podskupinou jsou sloučeniny vzorce I, v nichž R_2 znamená hydroxyl, R_1 má odlišný význam od hydroxyskupiny nebo alkoxykupiny o 1 až 5 atomech uhlíku. Další výhodnou podskupinou jsou sloučeniny vzorce I, v nichž R_2 znamená alkoxykupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, R znamená atom vodíku nebo alkoxykupinu o 1 až 5 atomech uhlíku a R_1 znamená atom vodíku nebo skupinu



za předpokladu, že nejvýš jeden ze symbolů R a R_1 znamená atom vodíku. Další výhodnou podskupinou jsou ty látky obecného vzorce I, v nichž R_2 znamená alkoxykupinu o 1 až 5 atomech uhlíku a oba symboly R a R_1 znamenají hydroxyskupinu.

V těch případech, v nichž R_1 a/nebo R_2 znamenají skupinu

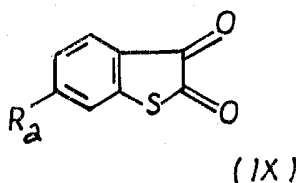


je dále výhodné, aby oba symboly R_3 a R_4 znamenaly methyl, oba symboly R_3 a R_4 znamenaly ethyl nebo oba tyto symboly tvořily spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány pyrrolidinový kruh.

Některé sloučeniny podle vynálezu je možno vyrobit celou řadou po sobě jdoucích reakcí. Tyto sloučeniny je pak možno převést na další látky způsobem podle vynálezu. Některé z těchto způsobů budou dále osvětleny:

A. Výroba z 2,3-dioxo-2,3-dihydrobenzothiofenonů

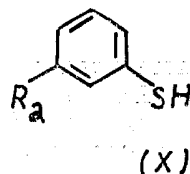
Sledem reakcí pro výrobu sloučenin obecného vzorce VIII jsou reakce, při nichž se vychází ze sloučenin obecného vzorce IX



kde

R_a mají shora uvedený význam.

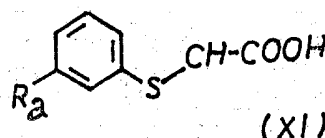
Sloučeninu obecného vzorce IX je možno získat z thiofenolu obecného vzorce X



kde

R_a má shora uvedený význam.

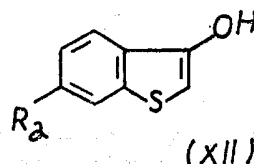
Thiofenol se zahřívá s kyselinou bromoctovou za vzniku produktu obecného vzorce XI



kde

R_a má shora uvedený význam.

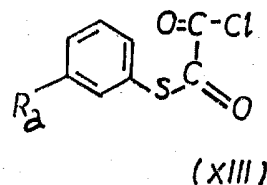
Pak se provede uzavření kruhu za přítomnosti kyseliny polyfosforečné při vyšší teplotě za vzniku tautomerního 3-hydroxybenzothiofenu obecného vzorce XII



kde

R_a má shora uvedený význam, a tato látka se pak převede na sloučeninu vzorce IX reakcí p-nitroso-N,N-dimethylanilinem s následnou hydrolýzou výsledného meziprojektu.

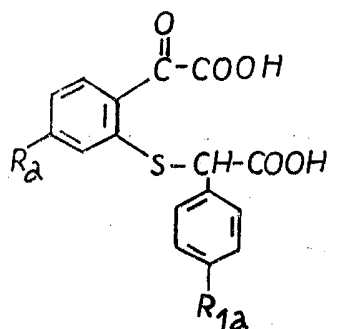
Rovněž je možno působit na thiofenol vzorce X oxalylchloridem za vzniku meziprojektu obecného vzorce XIII



kde

R_a má shora uvedený význam v němž se bez izolace provede uzavření kruhu za vzní-

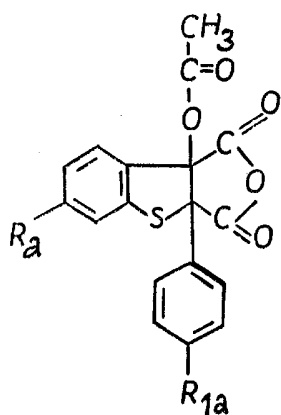
Sloučenina vzorce IX se bez ohledu na způsob svého vzniku převádí na sloučeninu vzorce XIV



(XIV)

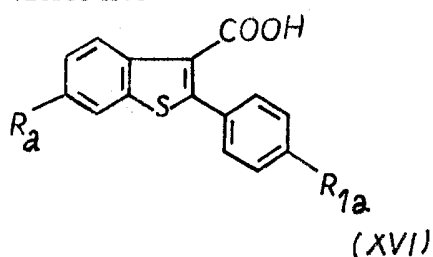
R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam reakcí s kyselinou α -chlorfenyloctovou nebo s jejím příslušně substituovaným derivátem.

Dikyselina vzorce XIV se pak cyklizuje působením směsi octanu sodného a anhydridu kyseliny octové za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV



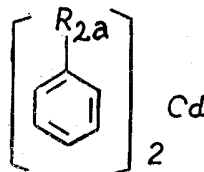
(XV)

R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam, a tato látka se pak hydrolyzuje za přítomnosti hydroxidu sodného na sloučeninu obecného vzorce XVI



R_a a R_{1a} mají shora uvedený význam.

Přeměna sloučeniny vzorce XVI na kyselý chlorid se provádí reakcí se sloučeninou vzorce



R_{2a} má shora uvedený význam za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII.

B. Výroba sloučenin, v nichž R, R₁ a/nebo R₂ znamená hydroxyl

Tyto látky se připravují ze sloučeniny vzorce VIII, v níž R_a , R_{1a} a R_{2a} mají být přeměněny na hydroxyl a znamenají methoxyskupinu, fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu.

V případě, že se působí na sloučeninu vzorce VIII pyridinhydrochloridem při teplotě varu pod zpětným chladičem, vzniká odpovídající hydroxylovaná skupina, v níž každá ze skupin R_a , R_{1a} a/nebo R_{2a} , která byla odštěpena a nahrazena odpovídající hydroxylovou funkcí.

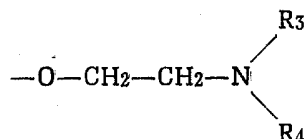
Selektivní štěpení methoxylových skupin je možno provádět působením reakčních činidel, která přednostně odštěpují methoxyskupinu, uloženou v určité poloze molekuly. To znamená, že v případě, že je žádoucí odštěpit methoxyskupinu v poloze 2a, přičemž methoxyskupiny v poloze R_a a/nebo R_{1a} mají zůstat beze změny, je to možno provést působením thioethoxidu sodného. V tomto případě se uvádí v reakci benzothiofen s thioethoxidem sodným v inertním rozpouštědle při teplotě 50 až 80 °C do dovršení žádané reakce. Průběh reakce je možno sledovat preparativní chromatografií reakční směsi. Reakce je dovršena, jakmile je spotřebován veškerý nebo téměř veškerý benzothiofen.

V případě, že methoxyskupina, určená k odštěpení je umístěna v poloze R_a , anebo R_{1a} , je možno odštěpení provést bez ovlivnění methoxyskupiny v poloze R_{2a} reakcí benzothiofenu s bromidem boritým. Reakce se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v methylenchloridu. V případě, že methoxyskupina se nachází v poloze R_a i v poloze R_{1a} , bude záviset výsledný produkt na době reakce a na reakční teplotě. Provádí-li se reakce dlouhou dobu, například 20 až 36 hodin při teplotě místnosti, odštěpí se obě methoxyskupiny. Reakci je možno modifikovat zkrácením reakční do-

by, čímž vznikne směs produktů, v nichž bude střídavě odštěpena methoxyskupina v poloze R_a nebo v poloze R_{1a} . V tomto případě je možno výsledný produkt rozdělit běžným způsobem, například chromatograficky.

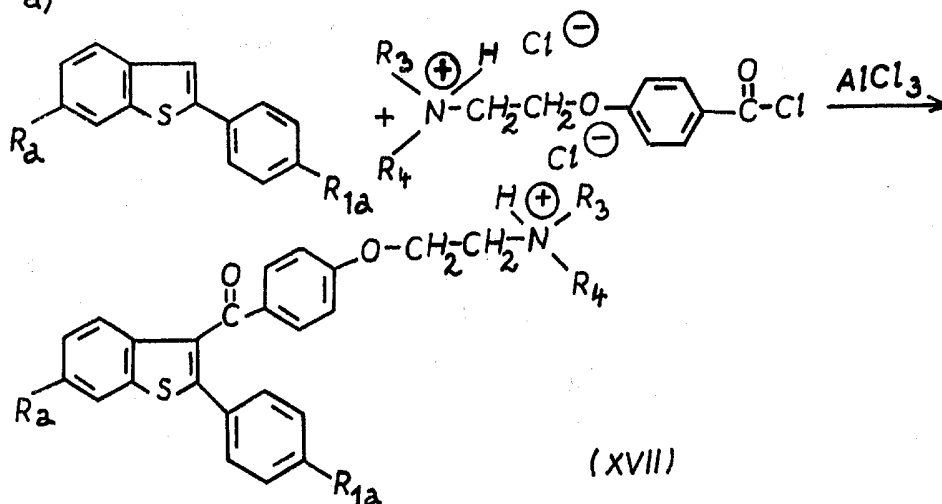
Symboły R, R_1 a/nebo R_2 ve výsledném produktu mohou znamenat hydroxylovou skupinu také v tom případě, že se v průběhu syntézy užije vhodné ochranné skupiny pro hydroxylovou skupinu. Například R_a , R_{1a} a/nebo R_{2a} mohou znamenat fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu, jako p-chlorfenacyloxyskupinu nebo p-bromfenacyloxyskupinu. Fenacylová část těchto skupin je odštěpitelná na odpovídající hydroxylový derivát působením zinku a kyseliny octové při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Sled příslušných reakcí pro výrobu sloučenin s žádanými substituenty může navrhnout každý odborník.

C. Způsob výroby sloučenin, v nichž R_1 a/nebo R_2 znamená skupinu

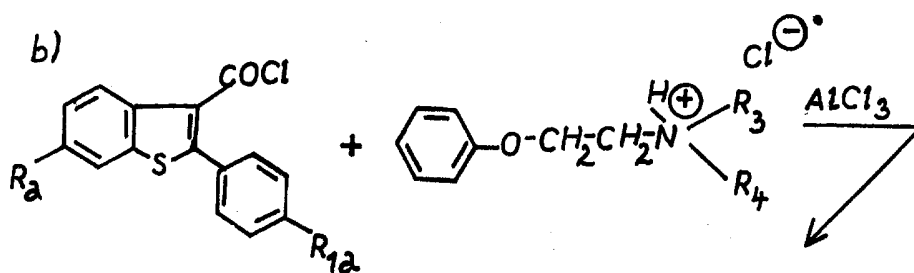


Tyto látky je možno získat reakcí odpo-

a)

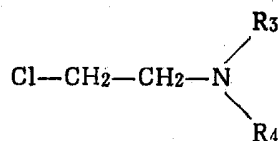


b)



sloučenina vzorce XVII

vídaljší hydroxysloučeniny, připravené shora uvedeným způsobem se sloučeninou obecného vzorce

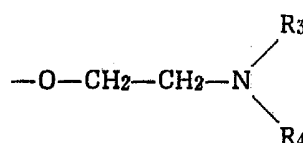


kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam.

Reakce se provádí za přítomnosti hydridu sodíku při teplotě 60 až 80 °C, postup reakce je možno sledovat preparativní chromatografií.

Skupina



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, může být předem vázána na fenylovou skupinu, která se pak váže na benzothiofen. Jsou tedy možné následující reakční schémata:

Produkt je možno izolovat ve volné formě nebo je možno jej převést působením vhodné kyseliny na netoxickou adiční sůl. Tato reakce se provádí obvykle reakcí sloučeniny ve volné formě, izolované nebo přímo v reakční směsi běžným způsobem s kyselinou, která má vytvořit žádanou netoxickou sůl.

D. Výroba sloučenin, v nichž R_1 znamená acyloxyskupinu

V těchto případech, v nichž R_1 znamená acyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, lze tuto skupinu získat reakcí odpovídající hydroxysloučeniny s příslušným chloridem kyseliny.

E. Výroba sloučenin, v nichž X znamená skupinu $-SO-$

Tyto látky je možno získat oxidací benzothiofenů, získaných svrchu uvedeným způsobem. Oxidace se provádí působením oxidačního činidla, například kyseliny m-chlorperbenzoové nebo podobné kyseliny na benzothiofen dostatečnou dobu pro tvorbu sulfoxidové skupiny. Průběh reakce je možno sledovat standardní preparativní chromatografií.

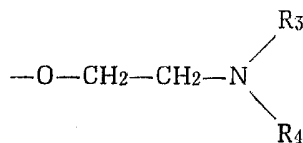
Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmakologicky účinnými látkami nebo meziprodukty pro výrobu účinných látek. Ty látky, které mají účinnosti proti plodnosti jsou obvykle vhodné při perorálním podání u savců i ptáků. Znamená to, že sloučeniny obecného vzorce I je možno užít k řízení populace u živočichů. Sloučeniny obecného vzorce I jsou z téhož důvodu cennými látkami v boji proti škůdcům. Je například možno je mísit s atraktivními látkami a ukládat v blízkosti krmiv, které jsou přístupná pro nežádoucí hlodavce a další malá zvířata, například kojoty, lišky, vlky, šakaly, divoké psy a ptáky, například holubi, takže dochází ke snížení jejich množství. Účinné látky je možno užít také ke snížení počtu zvířat na dálnicích a letištech, stejně jako k zamezení epidemií, rozšiřovaných těmito zvířaty a ke snížení destrukce městských i venkovských obytných budov.

Sloučeniny vzorce I je možno podávat jako takové nebo je zpracovávat na léčivé formy pro perorální i parenterální podání spolu s pevnými nebo kapalnými nosiči, tak jak jsou běžné pro toto použití. Může jít o tablety, granule, kapsle, suspenze nebo roztoky.

Sloučeniny vzorce I při podání v účinném množství blokují plodnost u savců. Účinná denní dávka je 0,04 až 20 mg/kg hmotnosti, s výhodou 0,04 až 0,4 mg/kg hmotnosti savce.

Bylo zjištěno, že některé sloučeniny vzorce I jsou účinné také jako prostředky k potlačení nádorového bujení. Jde zejména

o ty sloučeniny I, v nichž R_2 znamená skupinu



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Způsob výroby klíčových meziproduktů

A. 2-fenylbenzothiofen

Ke 300 ml pyridinu se přidá 150 g (0,75 molu) α -bromacetofenonu a 83 g (0,75 molu) thiofenolu. Směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 6 hodin, pyridin se odpaří a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se důkladně promyje 1 N hydroxidem sodným a 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří na hnědavou olejovitou kapalinu, která se nechá krystalizovat z alkoholu při teplotě 0 °C, čímž se ve výtěžku 68 % získá 116 g α -(fenylthio)acetofenonu ve formě bílých krystalků o t. t. 52 až 53 °C.

Pro $C_{14}H_{12}OS$

vypočteno:

73,65 % C, 5,30 % H, 7,01 % O, 14,04 % S;

nalezeno:

73,46 % C, 5,50 % H, 7,25 % O, 14,30 % S.

Svrchu uvedený produkt se cyklizuje se současnou isomerací fenylové skupiny z polohy 3 do polohy 2 benzothiofenu následujícím způsobem: 63,8 g α -(fenylthio)acetofenonu se přidá ke 450 g kyseliny polyfosforečné při teplotě 100 °C. Směs se zahřívá na 190 °C 3 hodiny. Pak se k reakční směsi přidá ledová drť a produkt se extrahuje etherem. Ether se zbaví vody síranem hořečnatým a pak se odpaří na špinavě bílou pevnou látku. Tento produkt se nechá překrystalovat ze směsi acetonu a alkoholu, čímž se ve výtěžku 60 % získá 35,2 g výsledné látky o t. t. 171 až 172 °C.

B. 2-(4-methoxyfenyl)benzothiofen

Směs 45,8 g (0,2 molu) p-methoxyfenacylbromidu a 22,0 g thiofenolu se míchá, přičemž se po kapkách přidává roztok 12 g hydroxidu draselného ve 30 ml vody. Po 30 minutách míchání se vysráží pevná látka, která se oddělí filtrací a rozpustí v etheru. Roztok se vysuší, zahustí, zchladí a zfiltruje, čímž se získá α -(fenylthio)-4-methoxyacetofenon o t. t. 83 až 85 °C.

Pro $C_{15}H_{14}O_2S$

vypočteno:

69,74 % C, 5,46 % H;

nalezeno:

69,52 % C, 5,48 % H.

Produkt se cyklizuje se současnou isomerací stejně jako v přípravě A zahříváním na olejové lázni s polyfosforečnou kyselinou při teplotě až 110 °C. Směs se míchá a hodinu udržuje na teplotě 100 až 110 stupňů Celsia, pak se zchladí a přidá se voda. Vodná směs se extrahuje chloroformem, chloroformová vrstva se oddělí, vysuší a zahustí. Vysráží se pevná látka, která se oddělí filtrací, čímž se získá 6,0 g výsledné látky o t. t. 188 až 190 °C. Produkt se čistí překrystalováním z ethanolu.

Pro $C_{15}H_{12}OS$

vypočteno:

74,97 % C, 5,03 % H, 6,66 % O;

nalezeno:

74,69 % C, 5,19 % H, 6,75 % O.

C. 2-(4-methoxyfenyl)-6-methoxybenzothiofen

K 700 ml ethanolu se přidá 50,0 g (0,356 molu) m-methoxythiofenolu. Ke směsi se pak přidá 20 g (0,36 molu) hydroxidu draselného v peletované formě a pak po malých částech ještě 82,5 g (0,36 molu) α -brom-4-methoxyacetofenonu. Přidávání se provádí při teplotě 25 °C. Po skončeném přidávání se směs míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se ethanol odpaří a hnědý olejovitý zbytek se smísí se 2 litry vody a 1,5 litry etheru. Etherová vrstva se odpaří, promyje se vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Výsledný krystalický odparek se homogenizuje v míchacím zařízení při použití směsi etheru a petroletheru v poměru 3 : 1. Pevná látka se oddělí filtrací a usuší, čímž se ve výtěžku 76 % získá 78,5 g α -(3-methoxyfenylthio)-4-methoxyacetofenonu ve formě růžových krystalků o t. t. 53 až 54 °C.

Pro $C_{16}H_{16}O_3S$

vypočteno:

66,64 % C, 5,59 % H, 16,64 % O, 11,12 % S;

nalezeno:

66,55 % C, 5,87 % H, 16,82 % O, 10,86 % S.

Svrchu uvedený produkt se cyklizuje se současnou isomerací přidáním 50 g (0,173 molu) produktu ke 250 g polyfosforečné kyseliny, předem zahřáté na teplotu 95 °C. Směs se energicky míchá, přičemž teplota stoupne na 115 až 120 °C. Sledováním preparativní chromatografií je možno prokázat, že reakce proběhne v 5 minutách. Na konci 30. minuty se ke směsi přidá ledová drť, teplota stoupne na 130 °C, načež se přidá

další podíl ledové drti, čímž dojde ke vzniku krystalické sraženiny. Ke směsi se přidá voda a produkt se oddělí filtrací. Výsledná špinavě bílá pevná látka se uvede v suspenzi v horkém methanolu, zchladí se a zfiltruje. Pak se produkt nechá překrystalovat z 2,5 litru ethylacetátu, čímž se získá 30 g výsledné látky o t. t. 193 až 194 stupňů Celsia.

Pro $C_{16}H_{14}O_2S$

vypočteno:

71,08 % C, 5,22 % H, 11,84 % O, 11,86 % S;

nalezeno:

71,03 % C, 5,30 % H, 11,81 % O, 11,60 % S.

Výroba výsledných produktů

Příklad 1

Výroba 2-fenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiofenu

Směs 100 g (0,788 molu) oxalylchloridu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu se udržuje na teplotě 25 °C, přičemž se po kapkách přidává směs 25 g (0,179 molu) m-methoxythiofenolu v 50 ml 1,2-dichlorethanu. Po skončeném přidávání se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem hodinu, načež se míchá přes noc. Pak se odpaří rozpouštědlo a přebytek oxalylchloridu se přidá se 100 ml čerstvého 1,2-dichlorethanu. Směs se zchladí na 0 °C, načež se ve třech podílech přidá 23,8 g (0,178 molu) chloridu hlinitého. Směs se 15 minut míchá, načež se přidá ledová drť. 1,2-dichlorethan se odpaří, čímž se vytvoří žlutooranžové krystalky, které se oddělí a suší ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se ve výtěžku 89 % získá 31,2 g 6-methoxy-2,3-dioxo-2,3-dihydrobenzothiofenu. Analytický vzorek byl získán překrystalováním ze směsi methanol a vody a jeho t. t. byla 165 až 166 °C.

31,0 g (0,159 molu) svrchu uvedeného dioxobenzothiofenu a 24,8 g (0,234 molu) uhličitánu sodného se přidá ke 350 ml vroucí vody. Ke směsi se za horka přidá roztok 79,4 g (0,466 molu) kyseliny α -chlorofenylacetové a 37,0 g (0,349 molu) uhličitánu sodného v 500 ml vody. Tento roztok byl předem připraven při teplotě 0 °C. Po skončeném přidávání se reakční směs zahřívá 5 minut, přidá se aktivní uhlí a směs se zchladí na 30 °C. Pak se směs zfiltruje, filtrát se okyslí přidáním 100 ml 12 N kyseliny chlorovodíkové, čímž dojde k vysrážení žluté olejovité kapaliny, která stáním krystalizuje. Směs se homogenizuje v míšicím zařízení, promyje se vodou, zfiltruje a suší ve vakuu při teplotě 35 až 40 °C, čímž se ve výtěžku 98 % získá 53,9 g α -(2-karboxykarbonyl-5-methoxyfenylthio)fenylacetové kyseliny.

Pro $C_{17}H_{14}O_6S$

vypočteno:

58,95 % C, 4,07 % H, 27,72 % O, 9,26 % S;

nalezeno:

58,83 % C, 4,13 % H, 27,89 % O, 9,03 % S.

Směs 53 g (0,153 molu) kyseliny fenyl-octové a 63 g (0,765 molu) bezvodého octanu sodného v 780 g (7,65 molu) anhydridu kyseliny octové se za stálého míchání pomalu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a na této teplotě se udržuje 15 minut. Přebytečný anhydrid kyseliny octové se pak hydrolyzuje tak, že se opatrně po kapkách přidá 1 litr vody. Výsledná směs se vlije do ledové drti a zředí na 3,5 litru přidáním ledu. Vytvoří se hnědá sraženina, která se oddělí a důkladně promyje studenou vodou. Výsledná vlhká pevná látka se užije v dalším stupni bez předchozího čištění. Analýza vzorku tohoto produktu prokázala, že jde o směs žádaného 2-fenyl-3-karboxyl-6-methoxybenzothiofenu a jeho prekursoru, anhydridu kyseliny 2-fenyl-3-acetoxy-6-methoxy-2,3-dihydrobenzothiofen-2,3-dikarboxylové.

Získaný vlhký produkt se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem ve směsi 700 ml 2N hydroxidu sodného a 250 ml ethanolu 20 minut. Pak se ethanol odpaří, přidá se ledová drť a voda a směs se okyslí přidáním 250 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové na teplotu 0 °C. Vyloučí se špinavě bílá pevná látka, která se oddělí filtrací a nechá se překrystalovat z methanolu, čímž se získá ve výtěžku 71 % 31,2 g 2-fenyl-3-karboxy-6-methoxybenzothiofenu o t. t. 196 až 199 °C.

Pro $C_{16}H_{12}O_3S$

vypočteno:

67,59 % C, 4,25 % H, 16,88 % O, 11,28 % S;

nalezeno:

67,38 % C, 4,47 % H, 16,85 % O, 11,16 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 284, nalezeno 284.

10,0 g (0,0352 molu) svrchu uvedeného produktu se převede na odpovídající kyselý chlorid mícháním s 8,3 g (0,07 molu) thionylchloridu s 2 kapkami pyridinu ve 200 ml bezvodého etheru při teplotě 25 °C 12 hodin. Ether a přebytek thionylchloridu se odpaří. K odparku se přidá 50 ml benzenu, směs se odpaří do sucha a postup se opakuje.

Výsledný chlorid se rozpustí ve 100 ml bezvodého etheru. Přidá se suspenze difenylkadmia, připravené přidáním 5,7 g (0,031 molu) chloridu kademnatého při teplotě 25 °C ke 100 ml ethyletheru s obsahem 0,7 molu fenylmagnesiumbromidu. Po skončení přidávání se směs zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem 15 minut.

Přidá se led a výsledná etherová vrstva se odpaří a postupně se promývá 1 N kyselinou chlorovodíkovou, 1 N hydroxidem sodným a vodným roztokem chloridu sodného. Ether se zbaví vody síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 12,3 g žlutých krystalků, které se nechají překrystalovat ze směsi 200 ml benzenu a 40 ml hexanu. Tímto způsobem se získá 6,4 g prvního podílu a 2,2 g druhého podílu výsledné látky; výtěžek je 71 %. Překrystalováním byl získán analytický vzorek 2-fenyl-3-benzoyl-6-methoxybenzothiofenu o t. t. 108 až 110 °C.

Pro $C_{22}H_{16}O_2S$

vypočteno:

76,72 % C, 4,68 % H, 9,29 % O, 9,31 % S;

nalezeno:

76,65 % C, 4,92 % H, 9,56 % O, 9,33 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 344, nalezeno 344.

Příklad 2

Výroba 2-fenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiofenu

Směs 6,0 g (0,017 molu) produktu z příkladu 1 a 25 g pyridinhydrochloridu se hodinu zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zpracovává a chromatografuje, na sloupci kysličníku křemičitého při použití ethylacetátu jako elučního činidla, čímž se získají žluté krystaly, které se rozpustí v horkém acetonu, přidá se methanol a aceton se vyvaří. Zbylá směs se odpaří na objem 100 ml, načež se přidá 10 ml horké vody. Směs se zchladí, čímž se získá ve výtěžku 75 % 4,4 g 2-fenyl-3-benzoyl-6-hydroxybenzothiofenu ve formě zlatohnědých krystalků o t. t. 221 až 222 °C.

Pro $C_{21}H_{14}O_2S$

vypočteno:

76,34 % C, 4,27 % H, 9,68 % O, 9,70 % S;

nalezeno:

76,18 % C, 4,39 % H, 9,40 % O, 9,85 % S.

Příklad 3

Výroba 2-fenyl-3-(4-methoxybenzoyl)-6-methoxybenzothiofenu

Postupuje se obdobným způsobem jako v příkladu 1, čímž se připraví 10,0 g (0,0352 molu) 2-fenyl-3-karboxyl-6-methoxybenzothiofenu, který se pak převede na chlorid.

Výsledný chlorid kyseliny se rozpustí ve 150 ml 1,2-dichlorethanu. K roztoku se přidá 3,89 g (0,036 molu) anisolu. Směs se zchladí na 0 °C, načež se přidá 4,80 g (0,036 molu) chloridu hlinitého. Směs se hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak se přidá ledová drť a organická vrstva se oddělí,

promyje se vodou, zbaví se vody síranem hořečnatým a odpaří na žlutou olejovitou kapalinu, která krystalizuje z methanolu, čímž se ve výtěžku 88 % získá 11,60 g výsledné látky ve formě téměř bezbarvých krystalů o t. t. 132 až 132,5 °C.

Pro $C_{23}H_{18}O_3S$

vypočteno:

73,77 % C, 4,85 % H, 12,82 % O, 8,56 % S;

nalezeno:

74,02 % C, 4,97 % H, 13,05 % O, 8,38 % S.

Příklad 4

Výroba 2-fenyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-6-hydroxybenzothiofenu

7,0 g (0,0187 molu) produktu z příkladu 3 se demethyluje a ve výtěžku 68 % se získá 5,72 g výsledné látky o t. t. 245 až 246 stupňů Celsia.

Pro $C_{21}H_{14}O_3S$

vypočteno:

72,81 % C, 4,07 % H, 13,86 % O, 9,26 % S;

nalezeno:

72,58 % C, 4,24 % H, 13,82 % O, 9,40 % S.

Hmotnostní spektrum: teoretická hodnota 346, nalezeno 346.

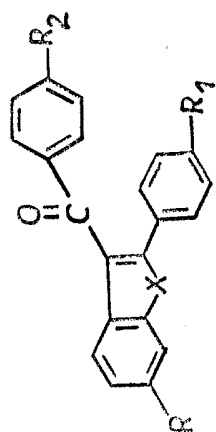
Sloučeniny obecného vzorce I byly zkoumány na svou účinnost proti plodnosti následujícím způsobem:

50 mladých dospělých krysíček samic o hmotnosti 200 až 230 g bylo rozděleno do 10 skupin po 5 samicích. Jedna z těchto skupin byla kontrolní, ostatním devíti skupinám byly podány účinné látky v různých dávkách. Zkoumaná látka pro každou skupinu 5 samic byla smíšena s kukuřičným olejem a byla podávána v množství 0,1 ml denně. Určené množství zkoumané látky v oleji bylo podáno podkožně. Kontrolní skupině byl podán pouze kukuřičný olej. Podávání kukuřičného oleje nebo směsí účinné látky a oleje bylo prováděno denně 15 dní. 5. dne po začátku aplikace byli ke každé skupině samic přidáni 2 dospělí krysí samci o hmotnosti alespoň 250 g a byli ponecháni v experimentálních skupinách až do 15. dne, kdy byli od samic opět odděleni. Skupiny krysíček samic byly po dalších 7 dnech usmrceny a zkoumány na přítomnost životoschopných nebo mrtvých zárodků.

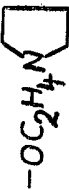
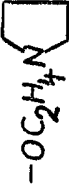
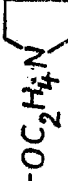
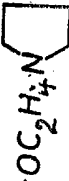
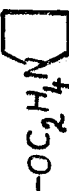
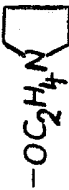
Počet zvířat gravidních v poměru ke všem zvířatům ve skupině je možno vyjádřit jako těhotenský index. Sloučenina je účinná v případě, že tento index je 0/5 nebo 1/5. Poměr 2/5 je hraniční hodnota, při vyšším poměru je sloučenina zcela neúčinná.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I je podrobně udána v následující tabulce,

Tabulka
Účinnost proti plodnosti



R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index: počet gravidních samic z 5-členné skupiny
-OH	H	H	S	5,0	0
				1,0	3
				0,5	2
				0,1	3
H	H	-OH	S	5,0	0
				1,0	0
				0,5	3
				0,1	4
-OCH ₃	H	-OCH ₃	S	5,0	1
-OH	H	-OH	S	5,0	0
-OH	-OH	H	S	1,0	3 ^a
				5,0	0
				1,0	0
				0,5	0
				0,1	0
				0,05	5
-OH	-OH	-OCH ₃	S	5,0	0
				1,0	3
H	^b 		S	1,0	0
				0,5	0
				0,1	5
				0,05	4

R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index: počet gravidních samic z 5-členné skupiny
H	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2^b$	$-\text{OCH}_3$	S	5,0 1,0 0,5 0,1	0 2 2 3
H	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	S	1,0 0,5 0,1	0 4 5
H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 0 5 2
H	H	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	S	1,0 0,5	0 0
H	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	$-\text{OCH}_3$	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 1 ^a 4 3 ^a
H	$-\text{OC}_2\text{H}_4\text{N}$ 	$-\text{OCH}_3$	S	1,0 0,5 0,1 0,05 0,01	0 0 ^a 3 2 5

R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index: počet gravidních samic z 5-členné skupiny
—OCH ₃	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,5 0,1	0 0
H	—OH	^d —OC ₂ H ₄ N 	S	0,05 0,01	0 4
H	—O—CO—CH ₃	^d —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1 0,05	2 2
—OCH ₃	H	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,5 0,1	0 4
H	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1 0,05 0,01	2 1 3
H	—OCH ₃	^b —OC ₂ H ₄ N 	S	0,1	1
H	—OCH ₃	—OC ₂ H ₄ N— —[CH(CH ₃) ₂] ₂ ^b	S	0,01 0,05 0,01	2 3 4
H	Cl	—OC ₂ H ₄ N 	S	0,1	1

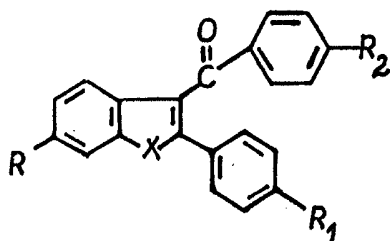
R	Sloučenina R ₁	R ₂	S	Dávka mg/dny	Těhotenský index: počet gravidních samic z 5-členné skupiny
H	$-O-CO-CH_2CH_3$	$-OC_2H_4N$ d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0
H	$-O-CO-O-CH_2CH_3$	$-OC_2H_4N$ d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 1
H	$-O-CO-(CH_2)_5CH_3$	$-OC_2H_4N$ d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 3
H	$-O-CO-C_6H_5$	$-OC_2H_4N$ d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 2
H	$-O-CO-adamantyl$	$-OC_2H_4N$ d	S	1,0 0,1 0,05	0 0 0

Poznámky:

- a. těhotenský index: počet gravidních samic ze 4-členné skupiny
 b. citronan
 c. dicitronan
 d. hydrochlorid

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových 2-fenyl-3-aro-ylbenzothiofenových derivátů obecného vzor-
ce I



(I)

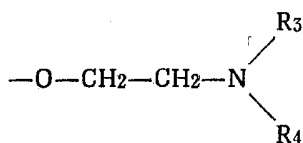
kde

X znamená atom síry nebo skupinu

—SO—,

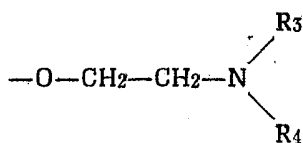
R znamená atom vodíku, hydroxyl nebo alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku,

R₁ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku, acyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyloxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyloxyskupinu, adamantoyloxyskupinu, atom chloru, bromu nebo skupinu

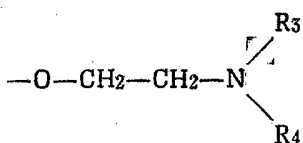


a

R₂ znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu

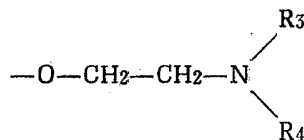


R₃ a R₄, které jsou stejné nebo různé, znamenají alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, heterocyklický kruh, a to kruh pyrrolidinový, piperidinový, hexamethyleniminový nebo morfolinový za předpokladu, že v případě, že R₂ znamená atom vodíku, znamená R₁ atom vodíku, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku nebo skupinu



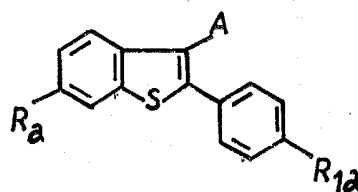
a alespoň jeden ze symbolů R a R₁ je od-

lišný od atomu vodíku, jakož i netoxických adičních solí s kyselinami v případě těchto látek, v nichž R₁ a/nebo R₂ znamenají skupinu



vyznačující se tím, že se

1) uvede v reakci 2-fenylbenzothiofenový derivát obecného vzorce II

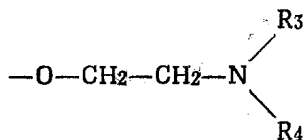


(II)

kde

R_a znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxyskupinu nebo p-halogenfenacyloxyskupinu,

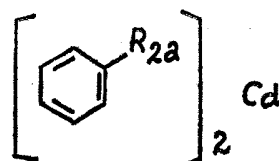
R_{1a} znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, atom chloru, atom bromu, fenacyloxyskupinu, p-halogenfenacyloxyskupinu nebo skupinu



kde

R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů R_a a R_{1a} má odlišný význam od atomu vodíku a

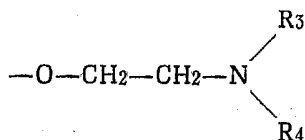
A znamená atom vodíku nebo skupinu —CO—Cl, se sloučeninou obecného vzorce IIIa



(IIIa)

kde

R_2 znamená atom vodíku, alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenacyloxy skupinu, halogenfenacyloxy skupinu nebo skupinu



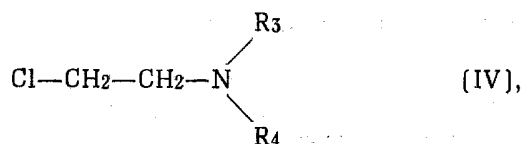
kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam a za předpokladu, že A znamená skupinu —CO— —Cl ,

2) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v předchozím stupni, v níž R_1 nebo R_2 znamená fenacyloxy skupinu nebo p-halogenfenacyloxy skupinu a R má odlišný význam od fenacyloxy skupiny nebo p-halogenfenacyloxy skupiny se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R_1 nebo R_2 znamená hydroxy skupinu,

3) popřípadě se uvede v reakci sloučenina, získaná v stupni označeném 1), v níž R_1 nebo R_2 znamená alkoxy skupinu s reakčním činidlem ze skupiny pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R_1 nebo R_2 znamenají hydroxy skupinu,

4) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R_1 nebo R_2 znamená hydroxy skupinu se sloučeninou obecného vzorce IV



kde

R_3 a R_4 mají shora uvedený význam,

5) popřípadě se uvede v reakci sloučenina získaná ve stupni označeném 2) nebo 3), v níž R_1 znamená hydroxy skupinu a R_2 má odlišný význam od atomu vodíku nebo hydroxy skupiny se sloučeninou obecného vzorce V



kde

R_5 znamená acyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkoxykarbonyl- o 1 až 5 atomech uhlíku, benzoyl nebo adamantoyl,

6) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž R znamená alkoxy skupinu s reakčním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující pyridinhydrochlorid, thioethoxid sodný nebo bromid boritý za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená hydroxy skupinu,

7) popřípadě takto získaná sloučenina, v níž R, R_1 nebo R_2 znamená fenacyloxy skupinu nebo p-halogenfenacyloxy skupinu se uvede v reakci se zinkem a kyselinou octovou při teplotě 60 °C za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R, R_1 nebo R_2 znamenají hydroxy skupinu a

8) popřípadě se uvede v reakci takto získaná sloučenina, v níž X znamená atom síry s oxidačním činidlem za vzniku odpovídajícího sulfoxidu, v němž X znamená skupinu —SO— .