

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235050
(11) (51)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 08 82
(21) {PV 9978-83}
(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 08 81
(8125976) Velká Británie

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/14
C 07 D 233/60
C 07 D 307/81
C 07 D 333/58

(72)

Autor vynálezu

CROSS PETER EDWARD, CANTERBURY, DICKINSON ROGER PETER,
DOVER (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

PFIZER CORPORATION, COLON (Panama) s obchodním sídlem
v BRUSELU (Belgie)

(54) Způsob výroby naftalenových a benzo-heterocyklických inhibitorů thromboxan-synthetasy

1

Vynález popisuje způsob výroby určitých naftalenů a benzo-kondenzovaných heterocyklů, jmenovitě benzothiofenů, benzofuranů a indolů, které jsou substituovány karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo karbamoylovou skupinou. Tyto sloučeniny jsou schopny selektivně inhibovat účinek enzymu thromboxan-synthetasy bez výrazné inhibice účinků enzymů prostacyklin-synthetasy nebo cyklooxygenasy.

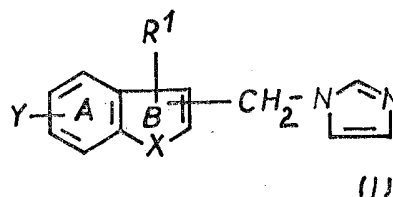
Zmíněné sloučeniny jsou tedy použitelné jako terapeutické prostředky, například při léčbě trombózy, ischemické choroby srdeční, mrtvice, přechodných záchvatů ischemie, migrény, chorob periferních cév, cévních komplikací cukrovky, zhoubných nádorů a endotoxinového šoku.

Význam enzymu thromboxan-synthetasy při různých chorobách byl zjištěn a potvrzen až v poslední době (viz například Lancet z 21. března 1981, str. 643 a 644). Na základě znalostí plynoucích z dosavadního stavu techniky nebylo v žádném případě možno očekávat, že nové sloučeniny podle vynálezu budou působit jako inhibitory enzymu thromboxan-synthetasy, jak o tom svědčí údaje shrnuté do níže uvedených tabulek. Nové sloučeniny vyráběné způsobem

2

podle vynálezu představují tudíž významné obohacení dosavadního stavu techniky.

V souhlase s tím je předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R¹ je navázán na některý z uhlíkových atomů kruhu B a znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y je navázán na kruh A a představuje karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu,

X představuje kyslík, síru, skupinu N-alk, kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo představuje skupinu -CH=CH- a imidazol-1-ylmethylový zbytek je navázán na některý z uhlíkových a-

tomů kruhu B, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

Halogenem se míní fluor, chlor, brom nebo jod. Výhodným halogenem je chlor nebo brom.

Alkylové skupiny se 3 nebo 4 atomy uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou imidazol-1-yl-methylová skupina a zbytek ve významu symbolu R^1 navázány na některý z uhlíkových atomů kruhu B. Pokud X znamená seskupení $-\text{CH}=\text{CH}-$, mohou být tyto zbytky nebo jen jeden z nich rovněž navázán na uhlíkový atom tohoto seskupení.

V jedné z výhodných skupin sloučenin podle vynálezu mají jednotlivé obecné symboly následující významy:

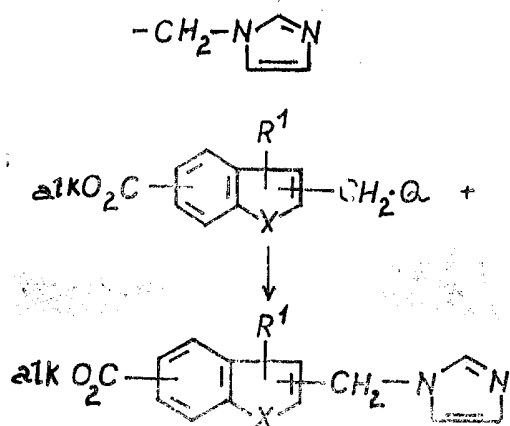
a) X znamená síru, Y znamená methoxykarboxylovou, ethoxykarboxylovou, karboxylovou nebo karbamoylovou skupinu navázanou v poloze 5, 6 nebo 7 kruhu A a R^1 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, atom chloru, atom bromu nebo methylthioskupinu;

b) X znamená kyslík, Y znamená karboxylovou nebo methoxykarboxylovou skupinu navázanou v poloze 5 nebo 6 kruhu A a R^1 představuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, atom chloru nebo bromu;

c) X znamená skupinu $\text{N}(\text{CH}_3)$, Y znamená karboxylovou nebo ethoxykarboxylovou skupinu navázanou v poloze 5 kruhu A a R^1 představuje methylovou skupinu, nebo

d) X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, Y znamená karboxylovou skupinu a R^1 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Ještě výhodněji pak



ve kterém

Q znamená snadno odštěpitelnou skupinu, jako halogen, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupinu, kde arylem je fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a atomy halogenů, a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

zbytek vzorce

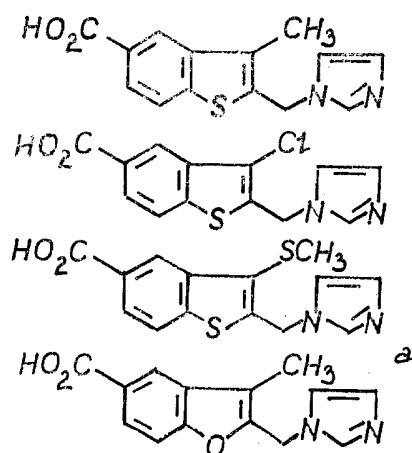
je navázán v poloze 2,

Y představuje karboxylovou skupinu navázanou v poloze 5 nebo 6 v případě, že X znamená kyslík, síru nebo skupinu N-alk, a v poloze 6 nebo 7 v případě, že X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ a

R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom chloru nebo bromu a je navázán v poloze 3 v případě, že X znamená kyslík, síru nebo skupinu N-alk, a v poloze 1 v případě, že X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Výhodnými alkylovými skupinami jsou methylová a ethylová skupina, a výhodnou alkylthioskupinou je methylthioskupina.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou látky vzorců



V souladu s vynálezem je možno sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I připravit postupem podle následujícího reakčního schématu:

Výhodnými kovovými solemi imidazolu jsou soli s alkalickými kovy a sůl stříbrná. Nejvýhodnější solí je sodná sůl, která se připravuje z imidazolu a natriumhydridu.

Symbol Q představuje s výhodou chlor nebo brom.

Výhodnou další bází je hydrogenuhličitán sodný, v kterémžto případě je žádoucí používat tuto bází až v desetinasobném nadbytku oproti imidazolu.

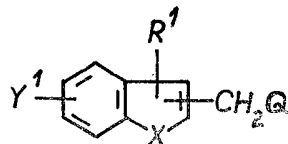
Výhodnými rozpouštědly jsou dimethylformamid (při použití natriumhydridu) a

aceton [při použití hydrogenuhlíčitanu sodného]. Reakce obvykle úplně proběhne při teplotě místnosti, i když v některých případech je třeba k urychlení reakce reakční směs zahřívát, například do 100 °C nebo popřípadě k varu pod zpětným chladičem. Shora uvedená reakce je obecně ukončena za 12 hodin nebo méně. Produkt je možno izolovat a vyčistit běžným způsobem.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I je možno připravit z příslušných jiných sloučenin obecného vzorce I. Tak například kyseliny je možno připravit kyselou (například pomocí kyseliny chlorovodíkové) nebo bazickou (například pomocí hydroxidu draselného) hydrolýzou odpovídajících esterů, prováděnou obvyklým způsobem. Podobně reakcí esterů s amoniakem vznikají amidy, které lze rovněž připravit reakcí odpovídajících kyselin nejprve s karbonyldimidazolem nebo thionylchloridem, a pak s amoniakem.

Výchozí materiály používané při shora popsané reakci jsou buď známé nebo je lze získat běžným způsobem. Tyto přípravy jsou detailně uvedeny v příkladech provedení. Některé ilustrativní postupy jsou uvedeny dále.

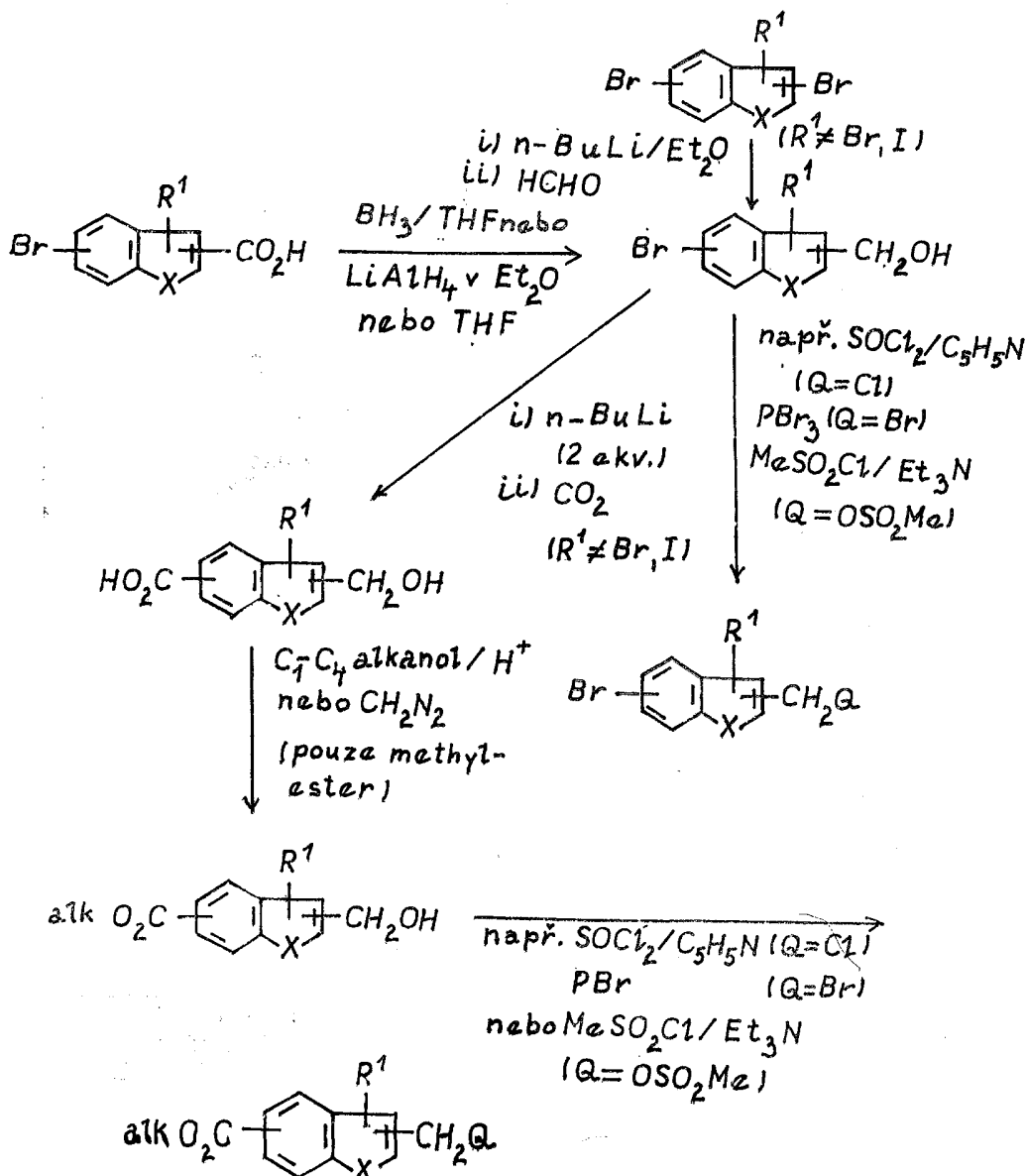
Výchozí látky obecného vzorce



kde

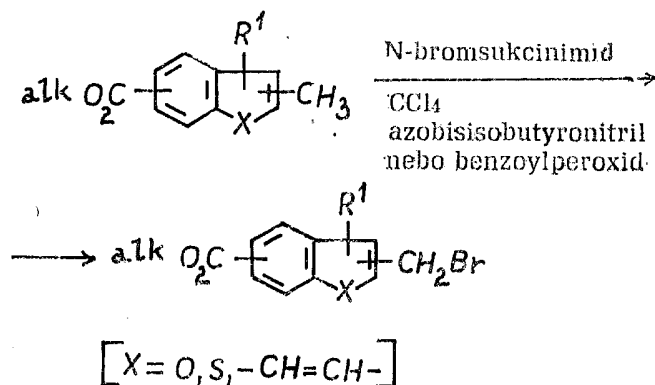
Y¹ znamená brom nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a

X představuje kyslík nebo síru, je možno připravit následujícím sledem reakcí:

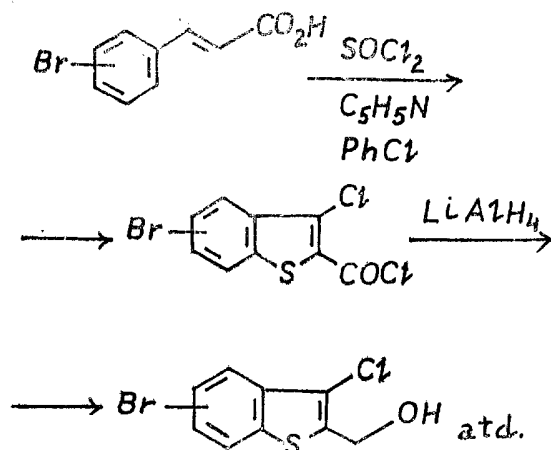


$$\begin{array}{c}
 \text{alk O}_2\text{C} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{R}')\text{C}(\text{X})\text{C} \xrightarrow[\text{ZnCl}_2]{\text{HCHO, HCl}} \text{alk O}_2\text{C} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{R}')\text{C}(\text{X})\text{C}(\text{CH}_2\text{Cl})\text{C} \\
 \text{[X = O, S]}
 \end{array}$$

skupinu. Tento postup ilustruje následující reakční schéma:



Zbývající obecné symboly pak mají shora uvedený význam.



Ve shora uvedených reakčních schématech mají jednotlivé symboly a zkratky následující významy:

Me = methyl
Et = ethyl
Bu = butyl
Ph = phenyl
THF = tetrahydrofuran.

Farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin podle vynálezu je možno připravovat běžnými postupy, například reakcí roztoku příslušné sloučeniny v organickém rozpouštědle s roztokem vhodné kyseliny v organickém rozpouštědle, za vzniku adičních solí s kyselinami, které je možno izolovat buď vysrážením nebo odpařením reakčního roztoku. V případě použití výchozí látky typu esteru dochází při tomto použití kyseliny často k hydrolýze tohoto esteru na volnou kyselinu [kromě vzniku solí].

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli selektivně inhibují působení enzymu thromboxan-synthetasy, aniž by výrazně ovlivňovaly účinky enzymů prostacyklin-synthetasy nebo cyklooxygenasy. Tyto sloučeniny lze tedy používat k léčbě různých klinických stavů charakterizovaných nerovnováhou mezi prostacyklinem a thromboxanem A₂. Z důvodů uvedených níže mohou tyto stavy zahrnovat thrombózu, ischemickou chorobu srdeční, mrtvici, přechodné záchvaty ischemie, migrény, choroby periferních cév, zhoubné nádory, cévní komplikace cukrovky a endotoxinový šok.

Výzkumné práce potvrdily, že ve většině tkání je převládajícím produktem metabolismu arachidonové kyseliny některé z

dvou nestálých látek, a to thromboxan A₂ (TxA₂) nebo prostacyklin (PGI₂) (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, **72**, 2994, Nature, 1976, **263**, 663, Prostaglandins, 1976, **12**, 897).

Ve většině případů jsou při této biosyntetické cestě prostaglandiny E₂, F₂^α a D₂ vedlejšími produkty vznikajícími v menších množstvích. Objev thromboxanu A₂ a prostacyklinu výrazně rozšířil naše znalosti ohledně cévní homeostasy. Tak například prostacyklin je účinným vasodilatačním činidlem a inhibitorům shlukování krevních destiček, přičemž v tomto posledním ohledu je nejúčinnější až dosud objevenou endogenní látkou.

Enzym prostacyklin-synthetasa se nachází v endotheliální vrstvě cév a může přeměňovat endoperoxidy uvolňované krevními destičkami přicházejícími do styku se stěnou cévy. Takto produkováný prostacyklin je důležitý pro prevenci ukládání krevních destiček na stěnách cév (Prostaglandins, 1976, **12**, 685, Science, 1976, **17**, Nature, 1978, **273**, 765).

Thromboxan A₂ je syntetisován enzymem thromboxan-synthetasou nacházejícím se například v krevních destičkách. Thromboxan A₂ je velmi silným vasokonstrikčním činidlem a látkou napomáhající shlukování krevních destiček. V tomto ohledu je tedy jeho účinek v přímém protikladu k účinku prostacyklinu. Pokud je z libovolného důvodu oslabena tvorba prostacyklinu cévami, pak endoperoxidy produkované destičkami přicházejí do kontaktu se stěnou cévy a jsou přeměňovány na thromboxan, nejsou však účinně přeměňovány na prostacyklin (Lancet, 1977, **18**, Prostaglandins, 1978, **13**, 3). Změna rovnováhy mezi prostacyklinem a thromboxanem ve prospěch posleď zmíněné látky může mít za následek shlukování krevních destiček, vasospasmus (Lancet, 1977, **479**, Science, 1976, **1135**, Amer. J. Cardiology, 1978, **41**, 787) a zvýšenou náchylnost k atherothrombose [Lancet (i) 1977, **1216**]. Je rovněž známo, že u experimentální atherosklerosy je snížena tvorba prostacyklinu a zvýšena produkce thromboxanu A₂ (Prostaglandins, 1977, **14**, 1025 a 1035).

Thromboxan A₂ byl tedy pokládán za látku způsobující různé typy anginy pectoris, infarkt myokardu, náhlou srdeční smrt a mrtvici (Thromb. Haemostasis, 1977, **38**, 132). Studie na králících prokázaly, že k změnám v EKG, typickým pro tyto stavy, dochází v případě, že se čerstvě připravený thromboxan A₂ injikuje přímo do srdce pokusného zvířete (Biochem. aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, Ed. N. Kharasch a J. Fried, Academic Press 1977, strana 189).

Tato technika se pokládá za reprezentativní a jedinečný zvířecí model pro případ srdečních záchvatů u pacientů trpících koronárními chorobami a používá se k demonstraci toho, že aplikace sloučeniny antagonistující účinky thromboxanu A₂ chrání krá-

líky před nepříznivými důsledky injekce thromboxanu A₂.

Další oblastí, v níž se nerovnováha mezi prostacyklinem a thromboxanem A₂ pokládá za faktor přispívající k vzniku a horšímu průběhu choroby, je migréna.

Migrénové bolesti hlavy jsou spojeny se změnami v intra- a extracerebrálním průtoku krve, konkrétně v snížení cerebrálního průtoku krve ve fázi před bolestí hlavy s následující dilatací v obou vaskulárních oblastech během bolestivé fáze.

Před nástupem bolesti dochází k zvýšení hladiny 5-hydroxytryptaminu v krvi, což svědčí o výskytu shlukování in vivo a o uvolňování aminu z destiček. Je známo, že krevní destičky pacientů trpících migrénou mají větší sklon k shlukování než krevní destičky normálních jedinců (J. Clin. Pathol., 1971, **24**, 250, J. Headache, 1977, **17**, 101). Nyní se již obecně uznává, že abnormalita funkce destiček není jen hlavním faktorem v pathogenesi migrénových záchvatů, ale že je ve skutečnosti jejich primární příčinou [Lancet (i), 1978, 501]. Léčivo, které selektivně modifikuje funkci destiček ve smyslu inhibice tvorby thromboxanu A₂ by tedy mohlo představovat značný přínos v léčbě migrény.

Abnormality v chování krevních destiček byly popsány u pacientů s cukrovkou [Metabolism, 1979, **28**, 394, Lancet, 1978 (i) 235]. Je známo, že diabetici jsou zvláště náchylní k mikrovaskulárním komplikacím, atherosklerose a thrombose, přičemž za příčinu takovéto angiopathie se považuje hyperreaktivita destiček.

Destičky diabetiků produkují zvýšená množství thromboxanu B₂ a malondialdehydu (Symposium „Diabetes and Thrombosis — Implications for Therapy“, Leeds, Velká Británie, duben 1979). Bylo rovněž prokázáno, že u krys s experimentální cukrovkou je snížena cévní tvorba prostacyklinu a zvýšena syntéza thromboxanu A₂ z destiček (IV. International Prostaglandin Conference, Washington, D. C., květen 1979). Má se tedy zato, že nerovnováha mezi prostacyklinem a thromboxanem A₂ je odpovědná za mikrovaskulární komplikace cukrovky. Inhibitor thromboxanu A₂ — synthetasy by tedy mohl být klinicky upotřebitelný při prevenci těchto vaskulárních komplikací.

Aspirin a většina jiných nesteroidních protizánětlivě účinných léčiv inhibuje enzym cyklooxygenasu. Účinek tohoto působení spočívá v potlačení produkce prostaglandinů G₂/H₂-endoperoxidů a tím ve snížení hladiny jak prostacyklinu, tak thromboxanu A₂. Aspirin a léčiva aspirinového typu byly klinicky hodnoceny co do účinnosti při prevenci mrtvice a srdečních záchvatů (New England and J. Med. 1978, **299**, 53, B. M. J., 1978, **1188**, Stroke, 1977, **8**, 301).

I když s těmito léčivy byly získány určité povzbudivé výsledky, byla by v těchto kli-

nických podmínkách cennější sloučenina, která by specificky inhibovala tvorbu thromboxanu A₂, aniž by byla na závadu biosynthese prostacyklinu [Lancet (ii), 1978, 780].

Schopnost primárních tumorů metastázovat je základní příčinou neúspěchů při léčbě zhoubných nádorů v humánní medicíně. Tvrdí se, že metastatické nádorové buňky mohou měnit kritickou rovnováhu prostacyklin/thromboxan A₂ ve prospěch thromboxanu (Science, 1981, **212**, 1270). V poslední době bylo prokázáno, že prostacyklin je účinným antimetastatickým činidlem vzhledem k svému účinku proti shlukování destiček. Tyto výsledky naznačují, že inhibitor thromboxan A₂-synthetasy může působit in vivo jako antimetastatické činidlo [J. Cell. Biol. 1980, **87**, 64].

Šok způsobený bakteriálními endotoxiny souvisí s thrombocytopenií, rozsetou intravaskulární koagulací, lysosomální labilizací a pulmonární a mesenterickou vasokonstrikcí. Mimoto byl zjištěn výrazný vzestup hladiny thromboxanu v plasmě. Aplikace imidazolového inhibitoru thromboxan A₂-synthetasy pokusným zvířatům před endotoxinem má za následek pokles symptomů šoku a výrazné zvýšení poměru přežívajících zvířat [Prostaglandins and Medicine, **4**, 215 (1980), Circulation Res., **46**, 854 (1980)].

Účinek sloučenin obecného vzorce I na enzym thromboxan-synthetasu a na enzymy prostacyklin-synthetasu a cyklooxygenasu byl zjišťován následujícími testy in vitro.

1. Cyklooxygenasa

Mikrosomy semenných váček krysy (Biochemistry, 1971, **10**, 2372) se inkubují s arachidovou kyselinou (100 μmol, 1 min. 22 stupňů C) za vzniku prostaglandinu H₂ a alikvotní podíly reakční směsi se vstříkují do proudu Krebsova roztoku s hydrogenuhličitánem, jímž se promývá spirálně odříznutý proužek aorty králíka (Nature, 1969, **223**, 29). Promývací roztok má teplotu 37 stupňů C a obsahuje směs antagonistů (Nature, 1978, **218**, 1135) a indomethacin (Brit. J. Pharmacol., 1972, **45**, 451).

Schopnost testované sloučeniny inhibovat enzym se měří porovnáním zvýšení isometrického napětí vyvolaného prostaglandinem H₂ v nepřítomnosti testované sloučeniny a po pětiminutové předchozí inkubaci enzymu s testovanou látkou (Agents and Actions, 1981, **11**, 274).

2. Prostacyklin — synthetasa

Mikrosomy aorty vepře (Nature, 1976, **263**, 663) se 30 sekund inkubují při teplotě 22 °C s prostaglandinem H₂ vyprodukovaným jako v testu 1., načež se reakce ukončí přidáním 5 objemových dílů ethanolu. Produk-

ce prostacyklinu (prostaglandinu I₂) se zjišťuje měřením obsahu jeho stabilního degradačního produktu, jímž je 6-ketoprostaglandin F_{1α}, za použití specifické radiomunologické zkoušky.

Produkcí prostaglandinu I₂ je možno úplně inhibovat předběžnou inkubací enzymu se selektivním inhibitorem prostaglandin I₂-synthetasy, tj. 15-hydroperoxyarachidovou kyselinou (Prostaglandins, 1976, **12**, 715). Testovaná sloučenina se 5 minut inkubuje s enzymem a pak se měří její schopnost bránit produkci prostaglandinu I₂ (6-ketoprostaglandinu F_{1α}).

3. Thromboxan A₂ — synthetasa

Mikrosomy krevních destiček člověka, předem zpracované indomethacinem (Science, 1976, **193**, 163) se 2 minuty inkubují při teplotě 0 °C s prostaglandinem H₂ vyprodukovaným jako v testu 1. a reakce se ukončí přidáním 5 objemových dílů ethanolu. Produkce thromboxanu A₂ se zjišťuje měřením obsahu jeho stabilního metabolitu, jímž je thromboxan B₂, za použití specifické radioimunologické zkoušky.

Testovaná sloučenina se 5 minut inkubuje s enzymem a pak se měří její schopnost inhibovat enzym thromboxan-synthetasu jako snížení produkce thromboxanu A₂ (thromboxanu B₂).

Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I, testované tímto způsobem, jsou schopné selektivně inhibovat enzym thromboxan-synthetasu.

Kromě shora uvedených testů byl popsán test in vitro k měření inhibice shlukování krevních destiček člověka, z něhož je možno usuzovat na klinickou antithrombotickou účinnost [Lancet (ii), 1974, 1223, J. Exp. Med., 1967, **126**, 171]. Obě klinicky účinná léčiva, aspirin a sulfipyrazon, vykazují v tomto testu inhibiční účinnost in vitro proti řadě různých činidel způsobujících shlukování destiček.

Byla rovněž popsána řada testů in vivo na pokusných zvířatech, sloužících k hodnocení potenciálních antithrombotických léčiv.

Metoda, kterou popsali Patrono a spol., je přizpůsobena pro studium vzniku thromboxanu B₂ ve vzorcích celé krve, odebíraných zvířatům před a po aplikaci léčiva. Vzorky krve se odeberou do skleněných zkumavek a nechají se při teplotě 37 °C srazit. Sérum se oddělí odstředěním a vzorky se uchovávají při teplotě -40 °C až do zkoušky na thromboxan B₂, při níž se deproteinizované vzorky v příslušně zředěných ethanolických roztocích analyzují RIA. Tato technika se používá při pokusech s testovanými sloučeninami, sloužících k stanovení jejich účinnosti při intravenózní aplikaci anestezizovaným králíkům.

Anestetizovaný králík

Samci novozélandských bílých králíků (2,6 až 5,6 kg) se anestetizují intravenosním podáním 30 mg/kg natrium-pentobarbitonu následovaným intraperitoneálním podáním 500 mg/kg urethanu. Po kanylaci průdušnice se katetrizuje krční tepna pro odběr krevních vzorků. Průchodnost katetru se udržuje pomalou infusí [0,2 ml/min] sterilního solného roztoku. 30 a 5 minut před aplikací testované sloučeniny nebo nosného prostředí [0,9% roztok (hmotnost/objem) chloridu sodného, 0,2 ml/kg] do okrajové ušní žíly se odeberou z krční tepny kontrolní vzorky krve.

K testu se používají tři skupiny králíků. První skupině se podá 0,03 mg/kg testované sloučeniny a po 1 hodině pak 0,1 mg/kg. Druhé skupině se obdobně podá 0,3 mg/kg testované sloučeniny a po 1 hodině 1 mg/kg. Třetí skupině se aplikuje pouze nosné prostředí a po jedné hodině další dávka nosného prostředí. Za 15 a 45 minut po každé aplikaci se odebírají vzorky krve z krční tepny. Při každém z těchto odběrů se odebere

1 ml krve do skleněné zkumavky neobsahující antikoagulant, k stanovení thromboxanu B₂. K tomuto účelu se krevní vzorky nechají srazit během dvouhodinové inkubace při teplotě 37 °C (podle předběžných pokusů bylo zjištěno, že v tomto případě vzniká nejvíce thromboxanu B₂) a sérum se oddělí odstředěním. Po deproteinisaci ethanolem a zředění tris-pufrem (Isogel) se ve vzorcích séra zjišťuje obsah thromboxanu B₂ pomocí RIA.

Intravenosní injekce arachidonové kyseliny králíky usmrtí, protože vyvolá shlukování destiček a plicní embolii. V tomto případě opět obě klinicky účinná léčiva, aspirin (Agents and Actions, 1977, 1, 481) a sulfinpyrazon (Pharmacology, 1976, 14, 522) chrání králíka před smrtícím účinkem této injekce. Bylo rovněž prokázáno, že sulfinpyrazon brání shlukování destiček v mimořádně klíčce abdominální aorty krysy in vivo (Thromb. Diathes. Haem. 1973, 30, 138).

V následující tabulce jsou uvedeny výsledky testů inhibice produkce thromboxanu B₂.

Tabulka

Sloučenina

Dávka
mg/kg
intra-
venosněInhibice produkce thromboxanu B₂ v %, na měřená v následující době po aplikaci

2 min 15 min 30 min 45 min 75 min



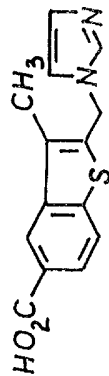
0,3

96

89

—

—

0,1
0,398
94—
95100
—98
—0,1
0,399
10096
——
100—
990,1
0,393
9895
——
97—
950,1
0,347
8337
——
65—
51

Popisované sloučeniny je možno aplikovat orálně ve formě tablet nebo kapslí obsahujících jednotkovou dávku účinné látky společně s pomocnými látkami, jako jsou kukuřičný škrob, uhlíčitán vápenatý, monohydrogenfosforečnan vápenatý, alginová kyselina, laktosa, stearat hořečnatý nebo mastek. Tyto tablety se obvykle připravují tak, že se směs shora uvedených složek granuluje a z granulátu se pak vylisují tablety o žádané velikosti. Kapsle se obecně připravují tak, že se směs shora uvedených složek granuluje a granulátem se plní tvrdé želatinové kapsle o takové velikosti, aby se do nich vešla žádaná dávka.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž aplikovat parenterálně, například intramuskulárními, intravenosními nebo subkutánními injekcemi. K parenterálnímu podání se tyto látky s výhodou používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat další rozpustné přísady sloužící například k isotonisaci nebo k úpravě pH.

Sloučeniny podle vynálezu je možno vnést do destilované vody a pH roztoku upravit pomocí kyseliny, jako kyseliny citrónové, kyseliny mléčné nebo kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 3 až 6. K isotonisaci roztoku je pak možno přidat příslušné množství dalších rozpustných přísad, jako dextrosy nebo chloridu sodného. Výsledný roztok lze pak sterilizovat a plnit jím sterilní skleněné ampule o takové velikosti, že se do nich vejde žádaný objem roztoku. Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž aplikovat infusí shora popsaného parenterálního preparátu do žíly.

Očekává se, že při orální aplikaci v humánní medicíně se bude denní dávka sloučeniny obecného vzorce I pro typického dospělého pacienta (70 kg) pohybovat od 0,1 do 20 mg/kg. V případě parenterálního podání bude denní dávka sloučeniny obecného vzorce I pro typického dospělého pacienta činit 0,01 až 0,5 mg/kg. Tablety nebo kapsle budou tedy obsahovat 5 až 150 mg účinné látky a budou aplikovány orálně až třikrát denně. Dávkovací jednotky k parenterálnímu podání budou obsahovat 0,5 až 35 mg účinné látky. Jako typický preparát ve formě ampule je možno uvést ampuli o objemu 10 ml, obsahující v 6 až 10 ml roztoku 5 mg účinné látky.

Je pochopitelné, že v každém případě určí nejvhodnější dávku pro toho, kterého pacienta ošetřující lékař, přičemž tato dávka se bude měnit v závislosti na věku pacienta, jeho hmotnosti a odezvě na podaný preparát.

Shora uvedené dávky představují pouze příklady dávek pro průměrného pacienta, přičemž se pochopitelně mohou vyskytnout individuální případy, kdy bude nutno aplikovat vyšší nebo nižší dávky.

Přípravu nových sloučenin obecného vzorce X ilustrují následující příklady provede-

ní, jimiž se však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

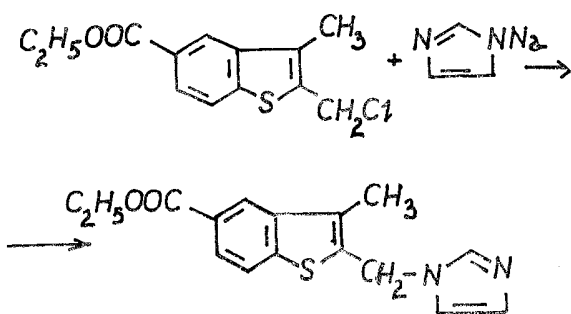
Příklad 1

Ethylester 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

(i) Ethylester 2-chlormethyl-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Do směsi 5,50 g ethylesteru 3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny, 1,25 g bezvodého chloridu zinečnatého a 1,50 g paraformaldehydu v 50 ml chloroformu se po dobu 30 minut uvádí plynný chlorovodík. Výsledná směs se 8 hodin míchá, pak se chloroformový roztok oddekantuje od pryskyřičnaté sraženiny, důkladně se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se získá surový ethylester 2-chlormethyl-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

(ii) Ethylester 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny



K roztoku 0,68 g imidazolu ve 30 ml suchého N,N-dimethylformamidu se za míchání po částech přidá 0,5 g 50% disperze natriumhydridu v minerálním oleji, směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá roztok 2,70 g ethylesteru 2-chlormethyl-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny v 5 ml suchého N,N-dimethylformamidu, výsledná směs se 2 hodiny míchá a pak se odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se důkladně promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Olejovitý zbytek se po odpaření rozpouštědla chromatografuje na silikagelu.

Elucí sloupce směsí chloroformu a petrol-etheru (teplota varu 40 až 60 °C) v poměru 3 : 1 se vymyje nejprve určité množství nečistot a pak čistý produkt. Odpařením frakcí obsahujících produkt se získá pevný materiál, který po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne 1,40 g ethylesteru 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 126 až 127 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{16}N_2O_2S$

vypočteno:

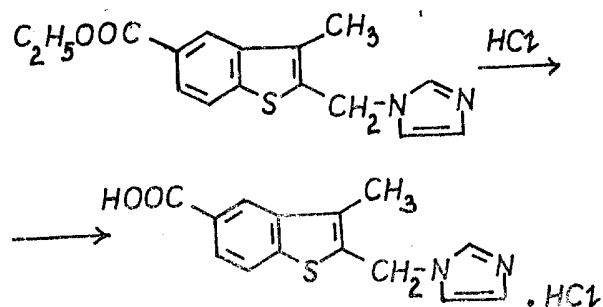
63,97 % C, 5,37 % H, 9,33 % N;

nalezeno:

64,39 % C, 5,07 % H, 9,46 % N.

Příklad 2

Hydrochlorid 2-(1-imidazolymethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny



Směs 1,0 g ethylesteru 2-(1-imidazolymethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny a 80 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se 5 hodin zahřívá na parní lázni a pak se ochladí. Pevný materiál se odfiltruje, vysuší se a krystaluje se ze směsi ethanolu a etheru. Získá se 0,72 g hydrochloridu 2-(1-imidazolymethyl)-3-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 298 až 299 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{12}N_2O_2S \cdot HCl$

vypočteno:

54,45 % C, 4,24 % H, 9,07 % N;

nalezeno:

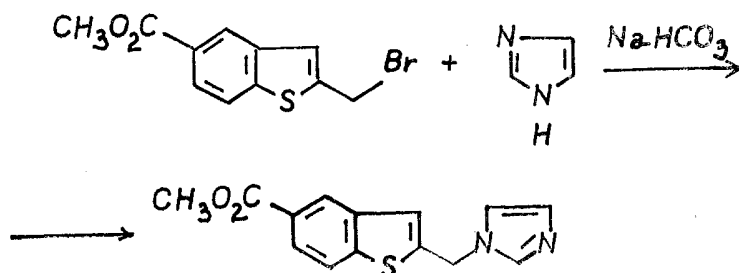
54,61 % C, 4,19 % H, 9,21 % N.

Příklad 3

Methylester 2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

(i) 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylová kyselina

Konverzí 5-brom-2-methylbenzo[b]thiofenu na Grignardovo činidlo a následující reakcí s oxidem uhličitým postupem podle



příkladu 3(i) naší zveřejněné evropské přihlášky vynálezu č. 0073663 se získá 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylová kyselina o teplotě tání 220 až 222 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_8O_2S$

vypočteno:

62,14 % C, 4,19 % H;

nalezeno:

62,06 % C, 4,07 % H.

(ii) Methylester 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Roztok 17,4 g 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny ve 250 ml methanolu se nasýtí chlorovodíkem a pak se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Pevný produkt, který vykristaluje po ochlazení reakční směsi, se odfiltruje a vysuší. Získá se 16,7 g methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 97 až 98 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_{10}O_2S$

vypočteno:

64,05 % C, 4,89 % H;

nalezeno:

64,39 % C, 4,94 % H.

(iii) Methylester 2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Reakcí methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s N-bromsukcinimidem a azobisisobutyronitrilem v tetrachlormethanu postupem podle příkladu 3(iii) shora citované zveřejněné evropské přihlášky vynálezu se získá methylester 2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 106 až 107 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_9BrO_2S$

vypočteno:

46,33 % C, 3,18 % H;

nalezeno:

45,89 % C, 3,11 % H.

(iv) Methylester 2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Směs 1,71 g methylesteru 2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny, 4,08 g imidazolu a 0,55 g hydrogenuhlčitanu sodného v 50 ml acetonu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se na pevný zbytek, který se chromatografuje na silikagelu. Elucí chloroformem se získá nejprve malé množství výchozího materiálu následované produktem. Z frakcí obsahujících žádaný produkt se po odpaření získá pevná látka, která po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne 0,81 g methylesteru 2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 127 až 128 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{12}N_2O_2S$

vypočteno:

61,75 % C, 4,44 % H, 10,29 % N;

nalezeno:

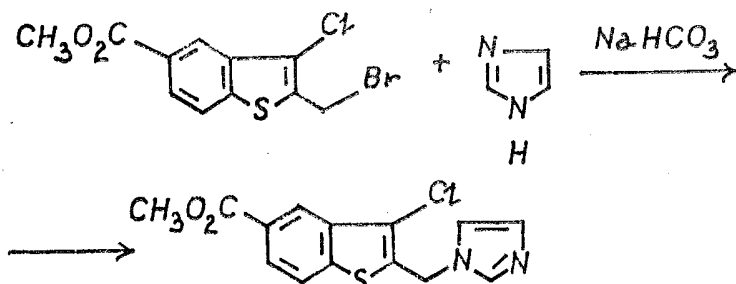
61,49 % C, 4,52 % H, 10,40 % N.

Příklad 4

Methylester 3-chlor-2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

(i) Methylester 3-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

K roztoku 5,15 g methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny v 50 ml chloroformu se za míchání přikape 3,38 g sulfurylchloridu. Výsledný roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chla-



Reakcí methylesteru 2-brommethyl-3-chlorbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s imidazolem a hydrogenuhlčitanem sodným postupem podle příkladu 3(iv) se získá methylester 3-chlor-2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny tající po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 138 až 139 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{11}ClN_2O_2S$

vypočteno:

54,81 % C, 3,61 % H, 9,13 % N;

nalezeno:

54,74 % C, 3,38 % H, 9,39 % N.

dičem, pak se ochladí, promyje se vodou a po vysušení síranem sodným se odpaří. Zbytek poskytne po krystalizaci ze směsi methanolu a vody 3,00 g methylesteru 3-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 85 až 86 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_9ClO_2S$

vypočteno:

54,09 % C, 3,77 % H;

nalezeno:

55,06 % C, 3,64 % H.

(ii) Methylester 2-brommethyl-3-chlorbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Reakcí methylesteru 3-chlor-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s N-bromsukcinimidem a azobisisobutyronitrem v tetrachlormethanu postupem podle příkladu 3(iii) shora citované zveřejnění evropské přihlášky vynálezu se získá methylester 2-brommethyl-3-chlorbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny tající při 144 až 145 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_8BrClO_2S$

vypočteno:

41,33 % C, 2,52 % H;

nalezeno:

41,53 % C, 2,56 % H.

(iii) Methylester 3-chlor-2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Příklad 5

Methylester 3-brom-2-(1-imidazolymethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

(i) Methylester 3-brom-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

K směsi 2,40 g methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny a 2,40 gramů bezvodého octanu sodného v 50 ml chloroformu se za míchání přikape 2,08 g bromu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se promyje vodou a roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vy-

suší se síranem sodným a chloroform se odpaří. Pevný zbytek poskytne po krystalizaci z vodného methanolu 2,00 g methylesteru 3-brom-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 84 až 85 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_9BrO_2S$

vypočteno:

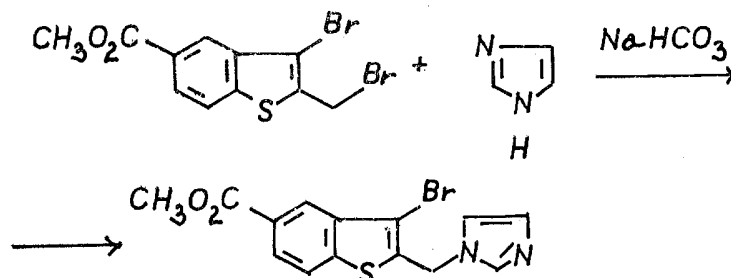
46,33 % C, 3,19 % H;

nalezeno:

46,22 % C, 3,01 % H.

- (ii) Methylester 3-brom-2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Za použití postupu popsaného v příkladu 3(iii) shora citované zveřejněné evropské přihlášky vynálezu se reakcí methylesteru



Reakcí methylesteru 3-brom-2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s imidazolem a hydrogenuhlíčanem sodným postupem podle příkladu 3(iv) se získá methylester 3-brom-2-(1-imidazolylmethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny tající po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 146 až 147 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{11}BrN_2O_2S$

vypočteno:

47,88 % C, 3,14 % H, 7,98 % N;

nalezeno:

48,01 % C, 2,98 % H, 8,07 % N.

Příklad 6

Methylester 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

- (i) 5-brom-3-methylthiobenzo[b]thiofen

K roztoku 14,6 g 3,5-dibrombenzo[b]thiofenu v 600 ml suchého etheru se za míchání pod suchým dusíkem při teplotě -70 °C přikape 35 ml 1,55M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě -70 °C a pak se k ní za míchání během 5 minut přidá roztok 4,90 g dimethylsulfidu v 10 ml suchého etheru. Výsledná směs se 4 hodiny míchá při teplotě -70 °C, načež se nechá ohřát na teplotu místnosti,

3-brom-2-methylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s N-bromsukcinimidem a azobisisobutyronitrilem v tetrachlormethanu získá methylester 3-brom-2-brommethylbenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny tající po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 173 až 174 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_8Br_2O_2S$

vypočteno:

36,29 % C, 2,21 % H;

nalezeno:

36,22 % C, 2,24 % H.

- (iii) Methylester 3-brom-2-(1-imidazolylmethyl)benzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

přidá se k ní 50 ml vody, organická vrstva se oddělí, promyje se vodou a vysuší se síranem sodným. Olejovitý zbytek po odpaření etheru se chromatografuje na silikagelu. Elucí petroletheru (teplota varu 40 až 60 °C) se získá nejprve malé množství nečistot následované čistým produktem.

Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a odparek se podrobí destilaci. Získá se 10,36 g 5-brom-3-methylthiobenzo[b]thiofenu vroucího při 140 až 144 °C/80 Pa, o teplotě tání 56 až 57 °C.

Analýza: pro $C_9H_7BrS_2$

vypočteno:

41,70 % C, 2,72 % H;

nalezeno:

41,87 % C, 2,62 % H.

- (ii) 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylová kyselina

K směsi 1,50 g hořčíku a 10 ml suchého etheru se za míchání takovou rychlostí, aby se udržel mírný var pod zpětným chladičem, přidá 2,60 g 5-brom-3-methylthio[b]thiofenu a 4,80 g methyljodidu v 50 ml suchého etheru. Reakční směs se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vylije se do směsi drceného pevného oxidu uhličitého a etheru. Po odpaření všeho oxidu uhličitého se směs protřepe s 2N kyselinou chlorovodíkovou, vrstvy se oddě-

lí, etherická vrstva se několikrát extrahuje 2N roztokem hydroxidu sodného a spojené extrakty se okyslí kyselinou octovou. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a krystaluje se z vodného ethanolu. Získá se 1,24 g 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 205 až 207 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_8O_2S_2$

vypočteno:

53,55 % C, 3,60 % H;

nalezeno:

53,23 % C, 3,53 % H.

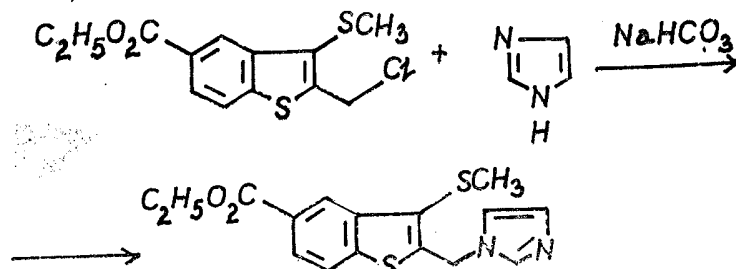
(iii) Ethylester 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Směs 5,62 g 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny a 2 ml oxychloridu fosforečného ve 200 ml ethanolu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Zbytek se rozpustí v etheru, roztok se promyje roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získaný pevný produkt poskytne po krystalizaci z ethanolu 5,84 g ethylesteru 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 67 až 69 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_{12}O_2S_2$

vypočteno:

57,11 % C, 4,79 % H;



Za použití postupu popsaného v příkladu 3(iv) se reakcí ethylesteru 2-chlormethyl-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny s imidazolem a hydrogenuhlčitanem sodným získá ethylester 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny tající po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) při 105 až 107 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{16}N_2O_2S_2$

vypočteno:

57,80 % C, 4,85 % H, 8,43 % N;

nalezeno:

57,73 % C, 4,82 % H, 8,55 % N.

nalezeno:

57,25 % C, 4,76 % H.

(iv) Ethylester 2-chlormethyl-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Do směsi 1,0 g ethylesteru 3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny, 0,24 g paraformaldehydu a 0,2 g bezvodého chloridu zinečnatého ve 30 ml chloroformu se za míchání při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin uvádí chlorovodík. Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se promyje vodou, organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu.

Elucí toluenem se získá pevný produkt, který po krystalizaci z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) poskytne 0,42 g ethylesteru 2-chlormethyl-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 95 až 96 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{13}ClO_2S_2$

vypočteno:

51,90 % C, 4,35 % H;

nalezeno:

51,95 % C, 4,31 % H.

(v) Ethylester 2-(1-imidazolylmethyl)-3-methylthiobenzo[b]thiofen-5-karboxylové kyseliny

Příklad 7

Methylester 3-methyl-2-(1-imidazolylmethyl)benzofuran-5-karboxylové kyseliny

(i) 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylová kyselina

K roztoku 12,90 ml 1,55M hexanového roztoku n-butyllithia v 50 ml suchého etheru se v atmosféře suchého dusíku při teplotě 0 °C za míchání přikape roztok 1,93 g 5-brom-2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuranu (Annalen, 1112, 1973) v 50 ml suchého etheru. Směs se 2 hodiny míchá při teplotě 0 °C a pak se vylije do směsi drceného pevného oxidu uhličitého a etheru. Po odpaření

všeho oxidu uhličitého se reakční směs protřepává s vodou, vodná vrstva se oddělí, promyje se etherem a okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a po vysušení se krystaluje ze směsi isopropanolu a petroletheru (teplota varu 80 až 100 °C). Získá se 0,50 g 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 220 až 222 °C.

Analýza: pro $C_{11}H_{10}O_4$

vypočteno:

64,08 % C, 4,89 % H;

nalezeno:

64,31 % C, 4,96 % H.

(ii) Methylester 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,69 g 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny ve 250 ml methanolu se přidá nadbytek etherického roztoku diazomethanu. Reakční roztok se nechá 1,5 hodiny stát při teplotě 0 °C a pak se nadbytek diazomethanu rozloží přikapáváním kyseliny octové až do odeznění pění. Výsledný roztok se odpaří, zbytek se rozpustí v etheru, etherický roztok se promyje hydrogenuhlíčanem sodným, vysuší se síranem sodným a odpaří se.

V kvantitativním výtěžku se získá methyl-

ester 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny tající po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a petroletheru při 96 až 98 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_{12}O_4$

vypočteno:

65,44 % C, 5,49 % H;

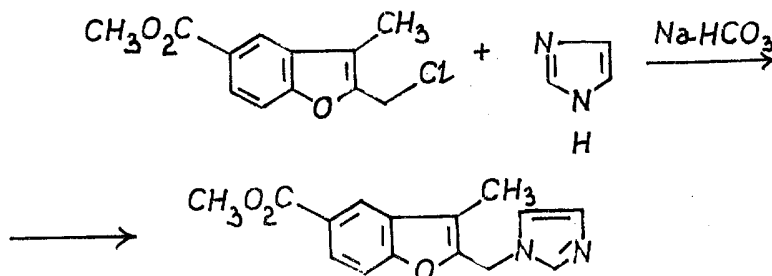
nalezeno:

65,28 % C, 5,49 % H.

(iii) Methylester 2-chlormethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny

K roztoku 0,20 g methylesteru 2-hydroxymethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny a 2 kapek pyridinu v 5 ml chloroformu se za míchání přikape 0,25 ml thionylchloridu. Výsledný roztok se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se postupně promyje vodou, roztokem hydrogenuhlíchanu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 0,18 gramů surového methylesteru 2-chlormethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 114 až 115 °C, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

(iv) Methylester 2-(1-imidazolymethyl)-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny



Za použití postupu podle příkladu 3(iv) se reakcí methylesteru 2-chlormethyl-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny s imidazolem a hydrogenuhlíčanem sodným získá methylester 2-(1-imidazolymethyl)-3-methylbenzofuran-5-karboxylové kyseliny o teplotě tání 135 až 136 °C. Produkt nebyl dále charakterizován.

Příklad 8

Methylester 3-(1-imidazolymethyl)-2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny

(i) Methylester 2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny

Roztok 5,1 g 2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny ve 100 ml methanolu se nasytí chlorovodíkem a pak se 18 hodin

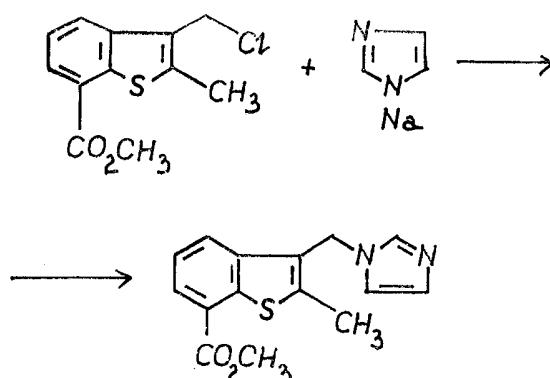
zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledný roztok se odpaří, odparek se rozpustí v etheru, etherický roztok se promyje roztokem uhličitanu sodného a vysuší se síranem sodným. Po odpaření etheru se získá 4,7 g methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny o teplotě tání 48 až 49 °C.

(ii) Methylester 3-chlormethyl-2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny

Do směsi 4,50 g methylesteru 2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny, 1,23 g paraformaldehydu a 1,03 g bezvodého chloridu zinečnatého v 50 ml chloroformu se za míchání po dobu 30 minut uvádí plynný chlorovodík. Reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se ne-

chá 18 hodin stát, několikrát se promyje vodou, organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří se. Zbytek poskytne po krystalizaci ze směsi chloroformu a petrol-etheru (teplota varu 60 až 80 °C) 4,10 g methylesteru 3-chlormethyl-2-methylbenzo-[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny o teplotě tání 125 až 126 °C.

- (iii) Methylester 3-(1-imidazolylmethyl)-2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny



Za použití postupu popsaného v příkladu 1(ii) se postupnou reakcí imidazolu s natriumhydridem a methylesterem 3-chlormethyl-2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny v N,N-dimethylformamidu získá methylester 3-(1-imidazolylmethyl)-2-methylbenzo[b]thiofen-7-karboxylové kyseliny o teplotě tání 148 až 149 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{14}N_2O_2S$

vypočteno:

62,91 % C, 4,93 % H, 9,79 % N;

nalezeno:

62,60 % C, 4,90 % H, 9,72 % N.

Příklady 9 až 14

V následující tabulce jsou uvedeny karboxylové kyseliny připravené hydrolýzou odpovídajících esterů hydroxidem draselným ve vodném methanolu za varu pod zpětným chladičem, za použití postupu podle příkladu 3(v) shora citované zveřejněné evropské přihlášky vynálezu.

Příklad číslo	Struktura produktu	Teplota tání (°C)	Analýza
9		280—282	pro $C_{13}H_{10}N_2O_2S$ vypočteno: 60,45 % C, 3,90 % H, 10,85 % N; nalezeno: 60,25 % C, 3,83 % H, 10,88 % N.
10		265—267	pro $C_{13}H_9ClN_2O_2S$ vypočteno: 53,33 % C, 3,10 % H, 9,51 % N; nalezeno: 52,96 % C, 3,05 % H, 9,55 % N.
11		252—253	pro $C_{13}H_9BrN_2O_2S$ vypočteno: 46,31 % C, 2,69 % H, 8,31 % N; nalezeno: 46,19 % C, 2,70 % H, 8,18 % N.
12		256—258	pro $C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$ vypočteno: 55,24 % C, 3,98 % H, 9,21 % N; nalezeno: 54,97 % C, 4,02 % H, 9,26 % N.
13		292—293	pro $C_{14}H_{12}N_2O_2S$ vypočteno: 61,74 % C, 4,44 % H, 10,29 % N; nalezeno: 61,56 % C, 4,35 % H, 10,29 % N.
14		237—239	pro $C_{14}H_{12}N_2O_3$ vypočteno: 65,62 % C, 4,72 % H, 10,93 % N; nalezeno: 65,38 % C, 4,82 % H, 10,92 % N.

Příklad 15

2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylová kyselina

- (i) Methylester 2-brommethylnaftalen-6-karboxylové kyseliny

Za použití postupu popsaného v příkladu 3(iii) shora citované zveřejněné evropské přihlášky vynálezu se reakcí methylesteru 2-methylnaftalen-6-karboxylové kyseliny s N-bromsukcinimidem a azobis-isobutyronitrilem v tetrachlormethanu získá methylester 2-brommethylnaftalen-6-karboxylové kyseliny o teplotě tání 103 až 106 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{11}Br_2O$

vypočteno:

55,93 % C, 3,97 % H;

nalezeno:

55,45 % C, 4,02 % H.

- (ii) Methylester 2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylové kyseliny

Za použití postupu popsaného v příkladu 1(ii) se postupnou reakcí imidazolu s natriumhydridem a methylesterem 2-brommethylnaftalen-6-karboxylové kyseliny v N,N-dimethylformamidu získá methylester 2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylové

kyseliny o teplotě tání 148 až 149 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{14}N_2O_2$

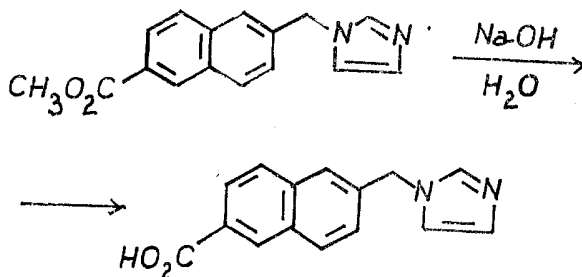
vypočteno:

72,16 % C, 5,30 % H, 10,52 % N;

nalezeno:

71,79 % C, 5,31 % H, 10,50 % N.

- (iii) 2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylová kyselina



Za použití postupu popsaného v příkladu 3(v) shora citované zveřejněné evropské přihlášky vynálezu se hydrolýzou methylesteru 2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylové kyseliny hydroxidem sodným ve vodném methanolu za varu pod zpětným chladičem získá 2-(1-imidazolymethyl)naftalen-6-karboxylová kyselina o teplotě tání 275 až 278 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{12}N_2O_2$

vypočteno:

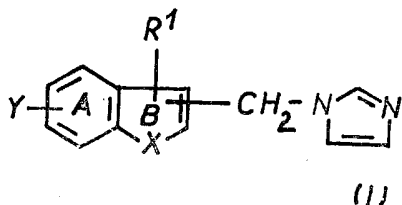
71,41 % C, 4,79 % H, 11,10 % N;

nalezeno:

71,36 % C, 4,84 % H, 10,84 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby naftalenových a benzo-heterocyklických inhibitorů thromboxan-synthetasy obecného vzorce I



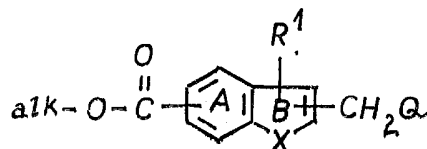
ve kterém

Y je navázán na kruh A a představuje karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbamoylovou skupinu,

X představuje kyslík, síru, skupinu N-alk,

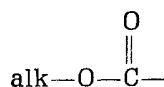
kde alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo představuje skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ a

R^1 je navázán na některý z uhlíkových atomů kruhu B a znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž 1-imidazolymethylová skupina je navázána na některý z uhlíkových atomů kruhu B, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

alk, R¹ a X mají shora uvedený význam a Q představuje snadno odštěpitelnou skupinu, přičemž seskupení



je navázáno na některý z uhlíkových atomů kruhu A a seskupení $-\text{CH}_2\text{Q}$ je navázáno na některý z uhlíkových atomů kruhu B, nechá reagovat buď s imidazolem v přítomnosti báze, nebo s kovovou solí imidazolu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Y znamená seskupení $-\text{COO}-\text{alk}$, kde alk má shora uvedený význam, načež se popřípadě získaný produkt kyselou nebo alkalickou hydrolýzou převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená karboxylovou skupinu, a/nebo se získaný produkt reakcí s amoniakem převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž Y znamená karbamoylovou skupinu, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije výchozí látky obecného vzorce uvedeného v bodu 1, v němž Q znamená chlor nebo brom, jako kovová sůl i-

midazolu sůl s alkalickým kovem a jako báze hydrogenuhličitan sodný.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se získaný produkt podrobí hydrolýze podle bodu 1, za vzniku sloučeniny vzorce

