



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252495

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 307/78
C 07 D 333/52

(22) Přihlášeno 13 07 84
(21) PV 6654-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 07 83
(513545) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 01 87

(45) Vydáno 15 07 88

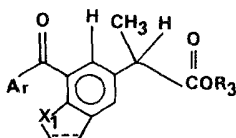
(72) Autor vynálezu DUNN JAMES PATRICK, LOS ALTOS, KALIFORNIE (Sp.st.a.)

(73) Majitel patentu SYNTEX (U.S.A.) INC., PALO ALTO, KALIFORNIE (Sp.st.a.)

(54) Způsob výroby nových substituovaných derivátů benzofuranalkylových a benzothiofenalkylových kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby určitých nových substituovaných derivátů benzofuran-alkylových a benzothiofenalkylových kyselin. Především se vynález týká derivátů benzo-furan-5-yloctové kyseliny a benzofuran-5-ylpropionové kyseliny, jakož i benzothiofen-5-yloctové kyseliny a benzothiofen-5-ylpropionové kyseliny, popřípadě substituovaných v poloze 6 a obsahujících aroylový substituent v poloze 7. Vynález se také týká 2,3-dihydro-analogů shora uvedených sloučenin nebo jejich farmaceuticky vhodných solí, přičemž všechny tyto sloučeniny mají obecný vzorec I

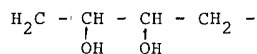


(I)

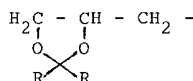
kde

R₃

znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce



nebo



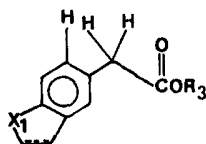
ve kterém R znamená vždy stejnou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

- X_1 značí atom kyslíku nebo atom síry,
- Ar znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nezávisle substituovanou alespoň jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího methoxyskupinu, atom chloru nebo fluoru, methylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu nebo methylthioskupinu a

čárkovaná čára znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, a jednotlivých (l)- a (d)-isomerů derivátů propinové kyseliny nebo propionátů.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků ve směsi s farmaceuticky vhodnými excipienty. Těchto farmaceutických prostředků, obsahujících sloučeninu obecného vzorce I, se používá jakožto analgetik, jako protizánětlivých a protihorečnatých prostředků pro savce, přičemž se savcům podává účinná množství prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I spolu s farmaceuticky vhodným excipientem nebo účinné množství samotné sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se tedy týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, který spočívá v tom, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

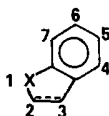
kde X_1 má shora uvedený význam a R_3 znamená alkylovou skupinu, s halogenidem aroylkyseliny a potom se popřípadě převádí ester obecného vzorce I na volnou kyselinu, nebo se převádí ester obecného vzorce I na sůl, nebo se převádí farmaceuticky vhodná sůl na jinou farmaceuticky vhodnou sůl nebo se převádí ester obecného vzorce I na jiný ester obecného vzorce I, přičemž ve vyrobených sloučeninách mají jednotlivé symboly shora uvedený význam.

Reakce s halogenidem aroylkyseliny se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle za teploty zpětného toku.

Sloučeniny obecného vzorce I spadají do dvou podskupin podle toho, znamená-li X_1 atom kyslíku nebo atom síry. V rámci obou těchto podskupin jsou výhodnými sloučeninami, kde Ar znamená fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je nesubstituována nebo je nezávisle substituována alespoň jedním substituentem ze souboru zahrnujícího methoxyskupinu, atom chloru nebo fluoru, methylthioskupinu, methylsulfinylovou skupinu nebo methylsulfonylovou skupinu.

Nejvýhodnějšími jsou tyto sloučeniny: 7-benzoylbenzofuran-5-yloctová kyselina, d,l-2-(7-benzoylbenzofuran-5-yl)propionová kyselina, 7-(4-methylthiobenzoyl)benzofuran-5-yloctová kyselina, 7-(4-chlorbenzoyl)benzofuran-5-yloctová kyselina, d,l-2-[7-(4-methylthiobenzoyl)benzofuran-5-yl]propionová kyselina a d,l-2-[7-(4-chlorbenzoyl)benzofuran-5-yl]propionová kyselina.

Číslování benzofuranové a benzothiofenové struktury je toto:



Jednotlivé používané výrazy mají následující význam:

Výrazem "alkylová skupina" se míní skupina obsahující toliko atomy uhlíku a vodíku s plně nasycenými vazbami a obsahující 1 až 6 atomů uhlíku. Jakožto příklady takových skupin se uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc.-butylová, isoamylová, pentylová, isopentylová a hexylová.

Výrazem "atom halogenu" se vždy míní atom fluoru nebo chloru.

Výrazem "methylthioskupina" se míní methylová skupina vázaná na arylovou skupinu prostřednictvím atomu síry.

Výrazem "methylsulfinylová skupina" se míní methylová skupina, která je vázána na arylovou skupinu prostřednictvím skupiny $-SO-$ jakožto můstkového členu.

Výrazem "methylsulfonylová skupina" se opět míní methylová skupina vázaná na arylovou skupinu prostřednictvím skupiny vzorce $-SO_2-$.

Fenylové jádro může být substituováno toliko atomem vodíku nebo může být nezávisle substituováno jednou nebo několika skupinami uvedenými při definování významu symbolu Ar. Výrazem "nezávisle substituovaný" se míní, že jádro má více než jeden substituent, přičemž tyto substituenty jsou stejné nebo různé. Kombinace substituentů není nijak omezená.

Fenylové jádro může být substituováno jediným substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího methoxyskupinu, atom chloru, atom fluoru, methylsulfinyl, methylsulfonyl a methylthioskupinu. Jestliže fenylové jádro obsahuje toliko jeden substituent, je tento substituent s výhodou v poloze 4, tedy v para-poloze, třebaže alternativně může být v poloze orto nebo v poloze meta. Jestliže má fenylové jádro několik substituentů, je nejvýhodnější, aby byly stejného typu, i když mohou být také různé. Poloha v případě několika substituentů je zčásti dána chemizmem při jejich přípravě. Nejsou žádné zvláštní požadavky na jejich polohu, zvláště v případě různých substituentů. V případě trisubstituovaného fenylového jádra jsou však substituenty nejčastěji v poloze 2, 4 a 6. Do rámce vynálezu spadá také způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I s pentasubstituovaným fenylovým jádrem, přičemž jsou substituovány všechny polohy 2, 3, 4, 5 a 6 například atomem chloru nebo methylovou skupinou.

Protože aromatický kruh je substituován methylovou skupinou a/nebo znamená-li Ar fenylovou skupinu substituovanou methylsulfinylovou skupinou, mohou se sloučeniny obecného vzorce I připravovat buď v opticky aktivní formě nebo ve formě racemických směsí. Pokud není jinak uvedeno, jsou všechny popisované sloučeniny v racemické formě. Tím však není míněno, že by byl vynález omezen na tuto racemickou formu, jsou vždy míněny jaké jednotlivé optické isomery sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě mohou štěpit na své optické antipódy o sobě známými způsoby štěpení, například separací (například frakcionovanou krystalizací) diastereomerních solí připravených reakcí těchto sloučenin s opticky aktivními kyselinami. K dosažení takového rozdělení se může použít jakéhokoliv jiného vhodného způsobu.

Izolaci a čištění sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu a jejich meziproduktů je možné provádět jakýmkoliv vhodným způsobem, například filtrací, extrakcí, krystalizací, sloupcovou chromatografií, chromatografií na tenké vrstvě, chromatografií na tlusté vrstvě nebo kombinací těchto způsobů. Specifická objasnění vhodných způsobů dělení a izolace jsou uvedeny v následujících příkladech praktického provedení. Samozřejmě se však může použít jakýchkoliv ekvivalentních způsobů dělení a izolace.

Farmaceuticky vhodnou solí může být jakákoliv sůl odvozená od anorganické nebo od organické báze, která nenarušuje účinnost základní sloučeniny a je pro subjekt netoxická.

Soli se mohou odvozovat od anorganických iontů, jako tvoří sodík, draslík, lithium, amonium, vápník, hořčík, dvojmocné železo, zinek, měď, dvojmocný mangan, hliník, trojmocné železo a trojmocný mangan. Obzvláště výhodnými solemi jsou amonné, draselné, sodné, vápenaté a hořečnaté soli. Farmaceuticky vhodné soli odvozené od organickýchází zahrnují soli primárních, sekundárních a terciárních aminů, substituovaných aminů včetně v přírodě se vyskytujících substituovaných aminů, cyklických aminů, bázičkých ionexových pryskyřic, jako jsou například isopropylamin, trimethylamin, diethylamin, triethylamin, tripropylamin, ethanolamin, 2-dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, tromethamin, dicyklohexylamin, lysin, arginin, histidin, kofein, prokain, hydrabamin, cholin, betain, ethylendiamin, glukosamin, methylglukamin, thoebromin, puriny, piparazin, piperidin, n-ethylpiperidin, polyaminové pryskyřice a podobné bázičké látky. Obzvláště výhodnými organickými bázei jsou isopropylamin, diethylamin, ethanolamin, piperidin, tromethamin, dicyklohexylamin, cholin a kofein.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné netoxické estery a jejich soli jsou vhodné jakožto analgetické prostředky, jako protizánětlivé prostředky, jako prostředky proti horečce, jako inhibitory cévních křečí, proti migréně, jako inhibitory srážení krevních destiček, jako fibrinolytické prostředky, jako relaxanty hladkého svalstva (například pro ošetřování bolestivých měsíčků). Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, se může používat jak pro profylaktické tak pro terapeutické účely.

Prostředky, obsahující sloučeniny obecného vzorce I, připravené podle vynálezu, jsou tedy vhodné pro tišení bolestí a pro ošetřování a eliminaci zánětů. Prostředky jsou také vhodné pro tišení bolestí, které nejsou nutně spojeny se záněty, například migrény a pooperačních bolestí. Kromě toho tyto prostředky se mohou používat pro ošetřování jiných stavů, jako pyrexie, srážení krevních destiček, relaxace hladkého svalstva, vasospasmy a podobně.

Skríníngové testy používající malých zvířat ke stanovení analgetické účinnosti zahrnují analgetickou zkoušku v případě myši (protisvíjivou) způsobem, který popsal Hendershot a Forsaith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 125, 237 až 240 (1959).

Skríníngové testy ke stanovení protizánětlivé účinnosti zahrnují karrageninem navozený zánět packy krysy způsobem, který popsal Winter a kol., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111, 544 až 547 (1962) a test s granulomem za použití bavlněné pelety u krys způsobem, který popsal Meier a kol., *Experientia* 6, 469 až 471 a modifikace těchto způsobů.

Kromě toho se protizánětlivá účinnost v určitých případech může hodnotit za použití adjuvant artritidy testu, který popsal Pearson, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91, 95 až 101 (1956). Jsou možné také zkoušky in vitro, například za použití synoviálních explantů pacientů s rheumatoidní artritidou, kterou popsal Dayer a kol., *J. Exp. Med.* 145, 1 399 až 1 405 (1977). Všechny uvedené zkoušky jsou vhodné pro posouzení, zda-li mají sloučeniny obecného vzorce I protizánětlivou účinnost.

Obecně se potenciální protihorečnatý účinek posuzuje podle protizánětlivé účinnosti stanovené při shora uvedených testech.

Inhibice srážení krevních destiček se posuzuje turbidimetrickou metodou, kterou popsal Born, *J. Physiol.*, (Londýn) 1962, str. 67 až 68 (1962).

Potenciální účinnost jakožto relaxantu hladkého svalstva se stanovuje in vitro za použití metody, kterou popsal Vickery, *Prostaglandins, Med.*, 2, 299 až 315 (1979) nebo Vickery, *Prostaglandins Med.*, 2, 225 až 235 (1979).

Podávání účinných sloučenin obecného vzorce I, ve formě vhodných farmaceutických prostředků, je možné jakýmkoliv vhodným běžným způsobem pro podávání prostředků pro ošetřování bolestí, zánětů nebo horečky nebo pro předcházení těmto potížím. Podání může být například orální, parenterální nebo lokální ve formě pevných, polopevných nebo kapalných dávkovacích

forem, jako jsou například tablety, čípky, pilulky, kapsle, prášky, roztoky, suspenze, emulze, krémy, lotiony, aerosoly, masti a podobné formy, s výhodou ve formě jednotkových dávek vhodných pro jednoduché podání přesných dávek. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat běžné farmaceutické nosiče nebo excipienty a účinnou látku obecného vzorce I a kromě toho mohou obsahovat jiná medicínální činidla, farmaceutické prostředky, nosiče, adjuvanty a podobné látky.

Výhodným způsobem podávání ze shora uvedených způsobů je orální podání při běžném denním dávkovacím režimu upraveném podle stupně onemocnění. Obecně se podává dávka 0,02 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti účinné látky obecného vzorce I za den. Nejčastěji se podává denní dávka 0,05 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Tak například při ošetřování osoby o hmotnosti 70 kg bude denní dávka 1,4 až 1 400 mg, s výhodou 3,5 až 140 mg.

Pro takové orální podání se připravují farmaceuticky vhodné netoxické prostředky začleňováním jakýchkoli normálně používaných excipientů, jako je například mannitol farmaceuticky čistý, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, natriumsacharin, mastek, celulóza, glukóza, želatina, sacharóza, uhličitán hořečnatý a podobně. Takové prostředky se upravují na formu roztoků, suspenzí, tablet, pilulek, kapslí, prášků a podobných forem.

S výhodou farmaceutické prostředky mají formu pilulek nebo tablet, a proto prostředky obsahují vedle účinné látky obecného vzorce I ředidlo, jako je například laktóza, sacharóza, dikalciumhydrogenfosfát, složku usnadňující rozpadnutí, jako je například škrob nebo jeho deriváty, mazadlo, jako je stearat hořečnatý a podobně, a pojivo, jako je škrob, arabská klovatina, polyvinylpyrrolidon, želatina, celulóza a její deriváty a podobně.

Obecně farmaceuticky přijatelné prostředky obsahují hmotnostně 1 až přibližně 90 % farmaceuticky účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu a hmotnostně 99 až 10 % vhodného farmaceutického excipientu. S výhodou obsahují hmotnostně 3,5 až 60 % farmaceuticky přijatelné sloučeniny, přičemž zbytek tvoří farmaceuticky vhodný excipien.

Účinné látky obecného vzorce I se mohou zpracovávat na formu čípků za použití například polyethylenglykolů (PEG), například polyethylenglykolu 1 000 (96%) a polyethylenglykolu 4 000 (4%) jakožto nosiče. Farmaceutické prostředky, podávané v kapalně formě, se mohou připravovat například rozpouštěním, dispergováním a podobnými způsoby účinné sloučeniny popsané výše a popřípadě pomocných látek v nosiči, jako je voda, fyziologický roztok soli, vodná dextróza, glycerin, ethanol a podobně za vzniku roztoku nebo suspenze. Popřípadě farmaceutické podávané prostředky mohou také obsahovat menší množství netoxických pomocných látek, jako jsou například smáčedla a emulgátory, pufrující látky upravující hodnotu pH a podobně. Jako příklady takových netoxických látek se uvádějí octan sodný, sorbitanmonolaurát a triethanolaminoleát a podobně.

Skutečné způsoby přípravy takovýchto dávkovacích forem jsou známé nebo odvoditelné pro odborníky v oboru. Jsou popsány například v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16 vydání, 1980. V každém případě mají farmaceutické prostředky obsahovat účinnou látku nebo účinné látky obecného vzorce I ve farmaceuticky potřebném množství v závislosti na příslušných podmínkách ošetřování zdravotních potíží.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou také relaxanty hladkého svalstva dělohy, a proto jsou také vhodné jako prostředky pro udržování těhotenství těhotných savičů příznivě působící na matku a/nebo plod až do doby, která se považuje za ukončení těhotenství z lékařského hlediska. Avšak v případech, když již započal například porod, to znamená kontrakce dělohy matky zvláště v období očekávaného porodu, podání sloučenin zde výše popsaných nemůže prodloužit těhotenství. V případě, kdy se však těhotenství chce mírně prodloužit, kteréžto prodloužení by bylo příznivé pro matku a/nebo pro plod, jsou účinné látky podle vynálezu použitelné.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou však vhodné jako prostředky pro oddálení nebo odsunutí začátku porodu. Výrazem "odsunutí začátku porodu" se míní oddálení začátku porodu podáním účinné látky obecného vzorce I v kterékoli chvíli před započatím kontrakcí děložního svalstva. Tím se míní zabránění potratu předčasným porodem, před tím než je plod životaschopný, a oddálení porodu předčasného, kterýžto výraz se někdy používá v souvislosti s předčasným porodem provedeným později v těhotenství, kdy plod je životaschopný. V obou případech se prostředky podávají profylakticky, aby se podáním působilo proti započetí porodu. Toto podávání je obzvláště vhodné v případě žen, které mají za sebou již spontánní potraty nebo předčasné porody (to je porody před vypočteným termínem). Takové podávání je užitečné také v případech, kdy jsou klinické indikace, že by se těhotenství mohlo ukončit před takovým termínem a bylo by to považováno za příznivé pro matku a/nebo plod.

Se zřetelem na živočichy se takového ošetření také může použít k synchronizaci porodů u skupiny březích živočichů, aby k porodu došlo přibližně ve stejnou dobu nebo v žádané době a/nebo na žádaném místě, kde se porod může snadněji zvládnout.

"Odsunutím porodu" se zde míní oddálení porodu způsobené podáním sloučenin obecného vzorce I, kdy již začaly kontrakce děložního svalstva. Stav rodičky, včetně doby v těhotenství, kdy započaly kontrakce, závažnost kontrakcí a doba trvání kontrakcí ovlivňují výsledky dosažené podáním sloučenin obecného vzorce I. Tak například se může snížit intenzita a/nebo doba trvání kontrakcí (porod se "prodlouží") nebo mohou kontrakce ukončit. V závislosti na stavu rodičky se tedy v obou případech porod může prodloužit, přičemž působení může být slabé nebo za určitých okolností silnější. Takovým podáváním se může předcházet spontánnímu potratu, porod se může usnadňovat a učinit méně bolestným pro matku, nebo se může posunout na vhodnější dobu a/nebo na vhodnější místo.

Ve všech případech podání sloučenin obecného vzorce I, jakožto relaxantů děložního hladkého svalstva, jak zde bylo vyloženo, by bylo v souladu s nejlepšími a/nebo přijatelnými praktikami medicíny nebo veterinárního lékařství, právě tak jako s maximálně příznivým působením na matku a plod. V podávání se však nepokračuje, jestliže plod v děloze zemře.

Při ošetřování se terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují, podává těhotným savičům jakýmkoliv vhodným způsobem známým v oboru. Sloučenina se může podávat buď samotná nebo ve směsi s jinou sloučeninou nebo sloučeninami, jak bylo uvedeno shora, nebo ve směsi s farmaceutickými prostředky, nosiči pomocnými a podobnými látkami. Taková sloučenina nebo takové sloučeniny obecného vzorce I nebo takové prostředky se mohou podávat orálně, parenterálně, buď ve formě pevných, polopevných nebo kapalných dávkovacích forem. Zpravidla se podávají farmaceutické prostředky obsahující farmaceuticky účinnou látku a jeden nebo několik farmaceutických nosičů nebo pomocných látek.

Podávatelné farmaceutické prostředky mohou mít formu orálních tablet, vaginálních nebo děložních tablet nebo čípků, pilulek, kapslí kapalných roztoků, suspenzí nebo podobných prostředků, s výhodou jednotkových dávkovacích forem vhodných pro jednoduché podávání přesných dávek. Mezi běžné netoxické pevné nosiče se například zahrnuje mannitol farmaceutické čistoty, laktóza, škrob, stearat hořečnatý, natriumsacharin, mastek, celulóza, glukóza, želatina, sacharóza, uhličitán hořečnatý a podobně.

Účinná sloučenina shora uvedená se může formulovat na čípky za použití například polyalkylenglykolů, například polypropylenglykolu jako nosiče. Kapalně farmaceutické prostředky se mohou připravovat například rozpuštěním, dispergací a podobně shora uvedené účinné sloučeniny a vhodných farmaceutických pomocných látek v nosiči, jako je například voda, fyziologický roztok soli, vodná dextróza, glycerin, ethanol a podobné látky za vzniku roztoku nebo suspenze. Popřípadě se také mohou podávat farmaceutické prostředky obsahující menší množství netoxických pomocných látek, jako jsou smáčedla nebo emulgátory, puify a podobné látky, jako například octan sodný, sorbitanmonolaurát, triethanolaminoleát a podobně. Přísluš-

né způsoby přípravy takových dávkovacích forem jsou známy odborníkům v oboru a jsou popsány například v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16. vydání, 1980. Prostředek určený k podávání v každém případě obsahuje účinnou sloučeninu nebo sloučeniny v účinném množství k odložení začátku porodu, nebo k prodloužení porodu, jestliže kontrakce dělohy již nastaly. Obecnou denní dávkou účinné sloučeniny je 0,5 až 25 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž se denně podává jedna dávka nebo pravidelně až 3 nebo 4 menší dávky denně. Množství podávané účinné sloučeniny závisí na její relativní účinnosti.

Výchozí látky pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I jsou buď známé z literatury a z části také dostupné na trhu, nebo se dají vyrobit sledem reakcí, který je popsán v našem souvisejícím československém patentu č. 252 476.

Následující příklady objasňují vynález, aniž by ho jakkoli omezovaly. Pokud není jinak uvedeno, provádějí se reakce při teplotě místnosti, přičemž se teplotou místnosti míní teplota 20 až 30 °C.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby ethyl- $[7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetátu}]$

Do roztoku 10,0 g ethyl- $[2,3\text{-dihydrobenzofuran-5-ylacetátu}]$ ve 120 ml dichlormethanu a 9,0 g 4-methylthiobenzoylchloridu se přidá 12 ml chloridu cínčitého. Směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu přibližně 3 hodin, ochladí se a vnese do vody. Vodný roztok se extrahuje dichlormethanem, spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří, čímž se získá ethyl- $[7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetát}]$ o teplotě tání 64 až 66 °C.

Jestliže se postupuje podobným způsobem, ale nahradí se vhodným aroylchloridem 4-methylthiobenzoylchlorid, mohou se připravit odpovídající 7-aroyslstituované 2,3-dihydrobenzofuranové a 2,3-dihydrobenzothiofenové analogy ethyl- $[7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetátu}]$ nebo alkoxy nebo alkyl-6-substituované benzofurany.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby ethyl- $[4,1-2-7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/propionátu}]$

Do roztoku 4,15 ml isopropylcyklohexylaminu v suchém tetrahydrofuranu se za teploty 0 °C přidá 16,6 ml 1,6M roztoku n-butyllithia. Po 30 minutách se tento roztok ochladí na teplotu -78 °C a vnese do roztoku 9,0 g ethyl- $[7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetátu}]$ ve 100 ml tetrahydrofuranu za teploty -78 °C. Po 30 minutách se do tohoto roztoku přidá 4,0 ml jodmethanu, přičemž se teplota stále udržuje na -78 °C. V následujících okamžicích 30 minut se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti. Po další dvouhodinové prodlevě při teplotě místnosti se roztok vlije do směsi ledu a ethylacetátu a extrahuje se ethylacetátem. Spojené extrakty organické se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a po chromatografii se odpaří, čímž se získá titulní sloučenina ve formě oleje.

Za použití tohoto způsobu se všechny ostatní acetátové sloučeniny, připravené způsobem podle příkladu 1, mohou převést na odpovídající propionáty.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby kyseliny 7-4-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctové

Roztok 10,0 g ethyl- $[7-4\text{-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetátu}]$ 50 ml methanolu, 200 ml vody a 4 g hydroxidu sodného se udržuje na teplotě zpětného toku

po dobu přibližně 2 hodin. Reakční směs se pak ochladí a promyje se etherem. Etherem promytý vodný zbytek se okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a poté se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a odpaří, čímž se získá odparek, který se překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu. Dostane se kyselina 7-/4-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 150 až 152 °C.

Jestliže se postupuje podobným způsobem, ale ethyl-[7-/4-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctát] se nahradí libovolnou 2,3-dihydrosloúčeninou připravenou podle příkladu 1 a 2, mohou se získat volné kyseliny, jak je ilustrováno na těchto sloučeninách:

kyselina 2-benzoyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 148 až 150 °C,

kyselina 7-/4-chlorbenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 170 až 171 °C,

kyselina 7-/2,6-difluorbenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 161 až 163 °C,

kyselina 7-/2-thiofenylkarbonyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 111 až 112 °C,

kyselina 7-benzoyl-2,3-dihydrobenzothiofen-5-yloctová o teplotě tání 167 až 169 °C a

kyselina 7-/4-chlorbenzoyl/-2,3-dihydrobenzothiofen-5-yloctová o teplotě tání 137 až 138 °C.

P ř í k l a d 4

Způsob výroby 2,3-dihydroxyprop-1-yl-[7-/4-methylthiobenzoyl/-benzofuran-5-yl/acetátu]

Do roztoku 1,5 g 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctátu v 30 ml acetonu se přidá 10 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a míchá se za teploty místnosti po dobu 12 hodin. Tento roztok se pak vnese do systému tvořeného etherem a vodou, extrahuje se etherem, promyje šestkrát vodou, vysuší a odpaří. Po chromatografii na silikagelu se získá připravovaný 2,3-dihydroxypropan-1-yl-7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctát o teplotě tání 88 až 90 °C. Jestliže se postupuje podobným způsobem, ale použije se vhodné 2,2-dialkyl-1,3-dioxolan-4-methylové sloučeniny podle příkladu 1, připraví se další 2,3-dihydroxyprop-1-ylestery podle vynálezu.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby natrium-7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yloctátu

Do roztoku 250 mg kyseliny 7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yloctové v 5 ml methanolu se přidá 1 molární ekvivalent hydroxidu sodného ve formě 0,1N roztoku. Rozpouštědlo se odpaří do sucha a zbytek se vyjme do 2 ml methanolu, načež se provede vysrážení etherem, čímž se získá natrium-7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yloctát.

Podobně se připravují jiné soli, například amonné a draselné soli kyseliny 7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yloctové, za použití hydroxidu amonného nebo hydroxidu draselného místo hydroxidu sodného.

Podobným způsobem se jiné deriváty kyseliny octové a kyseliny propiové, připravené způsobem podle příkladu 3 a 4 mohou převádět na odpovídající sodné, draselné a amonné soli, jak formou příkladů je doloženo na těchto sloučeninách:

natrium-7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctát o teplotě tání 130 °C (jako trihydrát) a kalium-7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctát o teplotě tání 148 až 151 °C.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetátu vápenatého

Do roztoku 200 mg kyseliny 7-benzoylbenzofuran-5-yloctové v 5 ml methanolu se přidá 1 molární ekvivalent hydroxidu draselného ve formě 0,1N roztoku, čímž se získá roztok obsahující 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetát draselný. Roztok 60 mg uhličitanu vápenatého v minimálním množství 1N kyseliny chlorovodíkové potřebném pro rozpuštění uhličitanu vápenatého se pufruje 150 mg pevného chloridu amonného, načež se přidá 5 ml vody. Takto získaný pufrovaný vápenatý roztok se pak vnese do roztoku 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetátu draselného a vytvořená sraženina se oddělí filtrací, promyje vodou a vysuší na vzduchu, aby se získal 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetát vápenatý.

Podobně se připraví 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetát hořečnatý, za použití uhličitanu hořečnatého místo uhličitanu vápenatého.

Podobně použitím jiných karboxylových kyselin z příkladu 3 a 4 místo kyseliny 7-benzoylbenzofuran-5-yloctové se získají odpovídající hořečnaté a vápenaté soli, jak formou příkladu je doloženo na této soli:

7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetát vápenatý o teplotě tání 148 °C (rozklad).

P ř í k l a d 7

Způsob výroby 7-/4-methoxybenzoyl/-benzofuran-5-ylacetátu měďnatého

Do roztoku 200 mg kyseliny 7-/4-methoxybenzoylbenzofuran-5-yloctové v 5 ml methanolu se přidá 1 molární ekvivalent hydroxidu draselného ve formě 0,1N roztoku. Rozpouštědlo se odežene stripováním a zbytek se rozpustí v 5 ml vody. Takto získaný vodný roztok 7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-ylacetátu draselného se vnese do roztoku 150 mg trihydrátu dusičnanu měďnatého v 5 ml vody. Vytvořená sraženina se oddělí, promyje vodou a suší na vzduchu. Tak se získá 7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-ylacetát měďnatý.

Podobným způsobem se sloučeniny, získané ve formě volné kyseliny způsobem podle příkladu 3, mohou převést na odpovídající měďnaté soli.

P ř í k l a d 8

Způsob výroby isopropylamin-[7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetátu]

Na roztok 200 mg kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctové v 15 ml horkého benzenu se působí 60 mg isopropylaminu. Roztok se nechá ochladit na teplotu místnosti a produkt se odfiltruje, promyje etherem a suší, čímž se získá isopropylaminová sůl kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctové.

Podobně se získají další aminové soli, například diethylaminová sůl, ethanolaminová sůl, piperidinová sůl, tromethaminová sůl, cholinová sůl a kafeinová sůl kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctové, za použití odpovídajících aminů místo isopropylaminu.

Stejným způsobem se mohou sloučeniny získané ve formě volné kyseliny způsobem podle příkladu 3 převádět na odpovídající isopropylaminové, diethylaminové, ethanolaminové, piperidinové, tromethaminové, cholinové a kafeinové soli.

252495

10

P ř í k l a d 9

Složky	Množství, mg/tableta
kyselina d,l-2-/7-benzoylbenzofuran- -5-yl/propionové	25
kukuřičný škrob	20
laktóza, sušená rozprašováním	153
stearát hořečnatý	2

Shora uvedené složky se důkladně promísí a lisují se na jednotlivé tabletky s ryskou.

P ř í k l a d 10

Složky	Množství, mg/tableta
účinná látka	100
laktóza, sušená rozprašováním	148
stearát hořečnatý	2

Shora uvedené složky se důkladně promísí a vnesou se do tvrdé želatinové kapsle.

P ř í k l a d 11

Složky	Množství, mg/tableta
účinná látka	200
kukuřičný škrob	50
laktóza	145
stearát hořečnatý	5

Shora uvedené složky se důkladně promísí a slisují se na jednotlivé tablety opatřené ryskou.

P ř í k l a d 12

Složky	Množství
účinná látka	0,2 g
KH_2PO_4 pufr (0,4M roztok)	2,0 ml
hydroxid draselný (1N)	do hodnoty pH 7
voda (destilovaná, sterilní)	do množství 20 ml

P ř í k l a d 13

Připravuje se orálně podávaná suspenze tohoto složení:

Složky	Množství
účinná látka	0,1 g
kyselina fumarová	0,5 g
chlorid sodný	2,0 g
methyylparaban	0,1 g
granulovaný cukr	25,5 g
sorbitol (70% roztok)	12,85 g
Veegum K (výrobek firmy Vanderbilt Co.)	1,0 g
chuťová přísada	0,035 ml
barvivo	0,5 mg
destilovaná voda	do 100 ml

P ř í k l a d 14

Lokální prostředek

Složky	Množství, g
účinná látka	0,2 až 2,0
Span 60	2
Tween 60	2
minerální olej	5
vaselina	10
methyylparaban	0,15
propylparaban	0,05
butylovaný hydroxyanisol (BHA)	0,01
voda	do 100 g

Všechny shora uvedené složky, kromě vody, se smísí a udržují se na teplotě 60 °C za míchání. Při teplotě 60 °C se pak přidá dostatečné množství vody za intenzivního míchání k emulgování složek a voda se pak doplní na 100 g.

Ochranné známky v příkladech 13 a 14 označují tyto látky:

Veegum K je koloidní hlinka na bázi křemičitan hořečnatohlinitého, která se používá jako anorganický emulgátor, suspenzační prostředek nebo želatinizační prostředek.

Tween 60 je polyoxyethylenový derivát sorbitolu, který se používá jako povrchově aktivní látka.

Span 60 je hexatan-ester sorbitolu, který se používá jako emulgátor.

P ř í k l a d 15

Čípky o celkové hmotnosti 2,5 g se připraví z této směsi:

kyselina 7-/methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloxtová 25 mg, witepsol H-15 /triglyceridy nasycených mastných kyselin rostlinných olejů/, produkt společnosti Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y., (USA) k doplnění.

P ř í k l a d 16

Skríníngový test protizánětlivé účinnosti

Orální protizánětlivá účinnost se stanoví za použití karrageninem navozeného zánětu packy krysy způsobem, který popsal Winter a kol., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., III, 544 až 547 (1962).

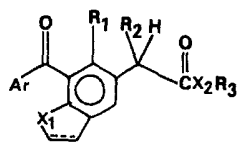
Použije se samičky krysy o hmotnosti 80 až 90 g. Zkoušená látka se podá v hodině 0 orálně v 1 ml vodného nosiče. V hodině 1 se do pravé přední packy vstříkne 0,05 ml 1% roztoku (v 0,9% roztoku chloridu sodného) karrageninu, přičemž toto vstříknutí způsobí zánět packy. Krysy se usmrtí v hodině 4, obě zadní packy se oddělí a jednotlivě se stanoví jejich hmotnosti. Procentuální přírůstek rozměru packy se vypočte ze vztahu:

$$\frac{\text{hmotnost pravé packy} - \text{hmotnost levé packy}}{\text{hmotnost pravé packy}} \times 100$$

Čím menší je vzrůst rozměru packy, tím menší je stupeň zánětu a tím větší je protizánětlivá účinnost.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené podle vynálezu, vykazují protizánětlivou účinnost uvedenou v tabulce I:

T a b u l k a 1



(I)

Ar	R ₁	X ₁	X ₂	R ₂	R ₃	Fenylbutazon § 1 Protizánětlivá účinnost
fenyl	H	O	O	H	H	1
fenyl	H	O	O	CH ₃	H	2
4-CH ₃ S-fenyl	H	O	O	H	H	1,5

T a b u l k a 1 pokračování

Ar	R ₁	X ₁	X ₂	R ₂	R ₃	Fenylbutazon % 1 Protizánětlivá účinnost
4-Cl-fenyl	H	O	O	H	H	0,5
4-CH ₃ S-fenyl	H	O	O	CH ₃	H	15
4-Cl-fenyl	H	O	O	CH ₃	H	4
4-Cl-fenyl	H	S	O	H	H	1,5

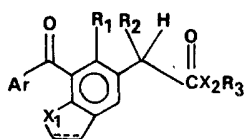
P ř í k l a d 17

Skríningový test analgetické účinnosti

Potenciální orální analgetická účinnost se stanoví za použití myši analgetizované (proti svíjení) zkouškou, kterou popsal Hendershot a Forsieth, J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 237 až 240 (1959).

Zkoušená látka se podává orálně ve vodném nosiči v hodině 0 samečkovi myši Swiss-Webster o hmotnosti 18 až 20 g. Za 20 minut se intraperitoneálně vstříkne 0,5 ml 0,02% roztoku fenylchinonu. Tento roztok navozuje svíjení. Celkový počet myší, které se svíjejí a střední počet křečí na myš udává účinnost zkoušené sloučeniny, menší svíjení znamená větší účinnost prostředku. Sloučeniny obecného vzorce I, připravené podle vynálezu, vykazují analgetickou účinnost uvedenou v tabulce II.

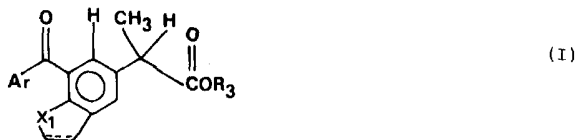
T a b u l k a II



Ar	R ₁	X ₁	X ₂	R ₂	R ₃	Analgetická účinnost (Aspirin = 1) (Aspirin = kyselina acetylsalicylová)
fenyl	H	O	O	H	H	25
fenyl	H	O	O	CH ₃	H	50
4-CH ₃ S-fenyl	H	O	O	H	H	95
4-Cl-fenyl	H	O	O	H	H	32
4-CH ₃ S-fenyl	H	O	O	CH ₃	H	25
4-Cl-fenyl	H	O	O	CH ₃	H	35
4-Cl-fenyl	H	S	O	H	H	7

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

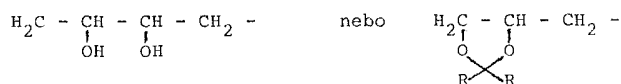
Způsob výroby nových substituovaných derivátů benzofuranalkylových a benzothiofen-alkylových kyselin obecného vzorce I



kde

R_3

znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce



ve kterém R znamená vždy stejnou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X_1

značí atom kyslíku nebo atom síry,

Ar

znamená nesubstituovanou fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu nezávisle substituovanou alespoň jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího methoxyskupinu, atom chloru nebo fluoru, methylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu nebo methylthioskupinu a

čárkovaná čára znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde X_1 má shora uvedený význam a R_3 znamená alkylovou skupinu, s halojenidem aroylkyseliny a potom se popřípadě převádí ester obecného vzorce I na volnou kyselinu, nebo se převádí ester obecného vzorce I na sůl, nebo se převádí farmaceuticky vhodná sůl na jinou farmaceuticky vhodnou sůl nebo se převádí ester obecného vzorce I na jiný ester obecného vzorce I, přičemž ve vyrobených sloučeninách mají jednotlivé symboly shora uvedený význam.