



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214807

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 307/83

(22) Přihlášeno 13 09 79

(21) (PV 1941-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 09 78
(36705/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 10 84

(72)

Autor vynálezu

BAKER STEPHEN RICHARD, EVERSLEY, ROSS WILLIAM JAMES,
LIGHTWATER, JAMIESON WILLIAM BOFFEY, WOKING (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

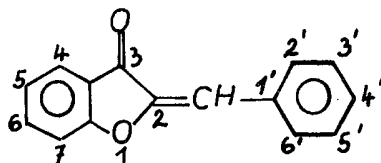
(54) Způsob výroby derivátů auronu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů auronu s významnou farmakologickou účinností.

V posledních letech se vynakládá velké úsilí, aby se našly nové sloučeniny vhodné ke zmírňování alergických onemocnění; zvláště je zapotřebí léčebných prostředků, které by byly účinné při léčení bezprostředních stavů přecitlivělosti, jako je astma.

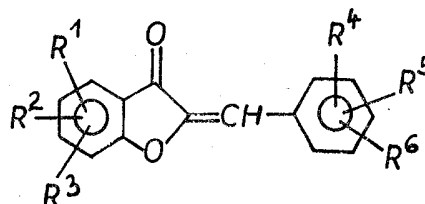
Autoři vynálezu našli, že některé deriváty auronu, který má strukturní vzorec



mají takovouto účinnost.

Vynález umožňuje výrobu nových substituoaných auronů obecného vzorce I,

2



(I)

ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí každý jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amidoskupinu, aminoskupinu, kyanskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, anebo substituenty R^1 a R^2 značí společně skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, s podmínkou, že alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představuje karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, a je-

jích farmaceuticky vhodných solí nebo esterů.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat buď v (E)-, nebo v (Z)-formě, přičemž (Z)-forma je výhodnější.

Výhodnější skupinou derivátů auronu podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, ale s tou podmínkou, že když všechny tři substituenty R^1 , R^2 a R^3 představují atomy vodíku, alespoň jeden ze substituentů R^4 , R^5 a R^6 značí 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$. Je výhodné, když ve sloučeninách podle vynálezu je benzofuranový kruh substituovaný, a proto jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 a R^3 má jiný význam než atom vodíku.

Další výhodnou skupinou derivátů auronu podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, ale s tou podmínkou, že když jeden ze substituentů R^1 , R^2 a R^3 představuje karboxylovou skupinu, značí alespoň jeden ze substituentů R^4 , R^5 a R^6 atom halogenu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amidoskupinu, kyanskupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$. Často je výhodné, když alespoň jedním ze substituentů na samostatném benzenovém kruhu je jeden takový substituent, a proto jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R^4 , R^5 a R^6 značí atom halogenu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amidoskupinu, kyanskupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$.

Zvláště výhodnou skupinou nových derivátů auronu podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 a R^3 má jiný význam než atom vodíku a alespoň jeden ze substituentů R^4 , R^5 a R^6 představuje atom halogenu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amidoskupinu, kyanskupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$.

Pod pojmem „atom halogenu“ se v popisu vynálezu rozumí atom chloru, bromu nebo fluoru. Pojem „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ zahrnuje například metylovou, ethylovou, popylovou, isopropylovou, butylovou, terciární butylovou, pentylovou a hexylovou skupinu, přičemž výhodné jsou metylová, ethylová nebo terciární butylová skupina.

Pojem „alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ zahrnuje například methoxy-, ethoxy-,

propoxy-, butoxyskupinu, výhodně methoxyskupinu. Pod pojmem „cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku“ se rozumí výhodně cyklohexylová skupina.

Pojem „halogenalkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ značí například kteroukoliv ze skupin zahrnutých pod pojmem „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“, substituovanou jedním až třemi atomy halogenu, jako atomem fluoru nebo chloru, a výhodně značí trifluormetylovou skupinu. Je výhodné, když se substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 volí ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, N-isopropylkarboxamidovou skupinu, acetamidoskupinu, dimethylaminoskupinu, hydroxyskupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu a skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, anebo když R^1 a R^2 společně představují skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$.

Jiné výhodné deriváty auronu zahrnuté v rozsahu obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, které mají jeden nebo více následujících charakteristických znaků:

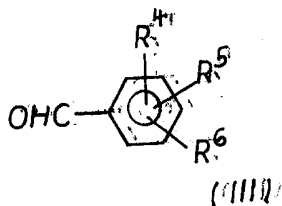
- R^1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako metylovou skupinu;
- R^1 představuje alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinu;
- R^1 představuje atom halogenu, jako atom chloru;
- R^1 představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, jako cyklohexylovou skupinu;
- R^1 značí aminoskupinu;
- R^1 značí karboxylovou skupinu;
- R^1 značí substituent v poloze 5- nebo 6-;
- R^1 značí hydroxylovou skupinu;
- R^2 představuje atom vodíku;
- R^3 představuje atom vodíku;
- R^4 značí karboxylovou skupinu;
- R^4 představuje 5-tetrazolylovou skupinu;
- R^4 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$;
- R^5 představuje atom vodíku;
- R^6 představuje atom vodíku.

Zvláště výhodnou skupinou derivátů auronu podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu nebo atom halogenu, R^2 a R^3 představují atomy vodíku, R^4 značí karboxylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, a R^5 a R^6 představují atomy vodíku. Z této skupiny jsou nejvýhodnější ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí alkylovou nebo karboxylovou skupinu, R^2 a R^3 představují atomy vodíku, R^4 značí karboxylovou skupinu nebo

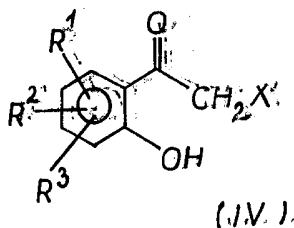
skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, a R^5 a R^6 představují atomy vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podle vynálezu používat i ve formě svých farmaceuticky vhodných solí nebo esterů. Takové deriváty lze připravit například tehdy, když jeden nebo více substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představují kyselou funkci, jako karboxylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$. Jako vhodných solí lze používat například solí s anorganickými báze, jako s hydroxidy alkalických kovů, zvláště draselných nebo sodných solí, nebo solí s hydroxidy kovů alkalických zemí, zvláště vápenatých solí, nebo solí s organickými báze, jako s aminy. Jako esterů lze s výhodou používat esterů odvozených od alkanolů s 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, terc.butyl-, methoxyethyl- nebo ethoxyethyl-esterů.

Nové deriváty auronu obecného vzorce I se podle vynálezu dají vyrábět tím způsobem, že se substituovaný benzaldehyd obecného vzorce III,

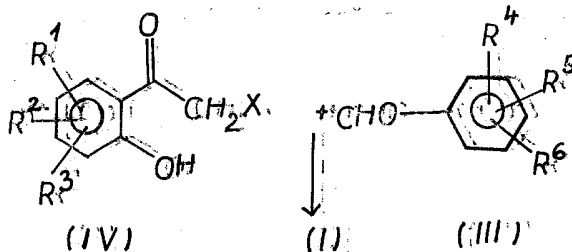


ve kterém R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, uvede do reakce s ω -substituovaným acetofenonem obecného vzorce IV,



ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a X je odštěpovaná skupina, a popřípadě se v získané sloučenině obecného vzorce I alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 převede na jiný substituent spadající do rozsahu vymezeného pod obecným vzorcem I a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na farmaceuticky vhodnou sůl nebo ester.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I se ω -substituovaný acetofenon obecného vzorce IV uvede do reakce s příslušným benzaldehydem obecného vzorce III, jak je znázorněno v následujícím reakčním schématu.



V obecném vzorci IV ve výše uvedeném schématu značí X odštěpitelnou skupinu, jako například atom halogenu, zvláště atom chloru nebo bromu, nebo tosylovou skupinu. Reakce se provádí v prostředí vhodné rozpouštědla, například v etheru, jako v dioxanu nebo tetrahydrofuranu, nebo v kapalném alkanolu, jako v ethanolu. Reakci lze účelně katalyzovat báze, jako například hydroxidem sodným, hydroxidem draselným nebo uhlíčitánem sodným. Reakce probíhá při teplotách v rozmezí od 0 do 150 °C. Reakční složky obecných vzorců III a IV jsou většinou známé sloučeniny a lze je připravovat známými rutinními postupy popsanými v literatuře.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých jeden ze substituentů R značí 5-tetrazolylovou skupinu, lze připravit z příslušných nitrilů působením výhodně nenukleofilního azidu, například trimethylsilylazidu, ve vysokovroucím rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, při teplotách kolem 100 °C.

Uvedenými reakcemi vznikají (Z)-isomery, které lze, je-li třeba, převést na příslušné (E)-isomery fotochemickými způsoby, které jsou odborníkům dobře známy.

Autoři vynálezu našli, že auronu obecného vzorce I jsou účinné při profylaktickém léčení astmatu u savců. Uvedená aktivita byla nalezena při testování sloučenin podle vynálezu na morčatech za použití „Hérxheimerova testu“, popsaného v časopisu Journal of Physiology (Londýn) 17, 251 (1932), a dále při testování na izolovaných prouzcích plic morčete, které popsali Mongar a Schild v časopisu Journal of Physiology (Londýn) 3, 207 (1956) nebo Brockleburst v časopisu Journal of Physiology (Londýn) 52, 414 (1960). Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž účinné v testu peritoneální anafylaxe u krys, který spočívá ve sledování alergické reakce pobřišnicové dutiny u krysy, a který popsali Orange, Stechschulte a Austen v časopisu Fed. Proc. 28, 1710 (1969).

Hérxheimerův test je založen na sledování vlivu testovaných sloučenin na alergické křeče svalstva průdušek (bronchospasmy) vyvolané u morčat, které jsou velmi podobné astmatickým záchvatům u člověka. Mediátory vyvolávající bronchospasmy jsou velmi podobné mediátorům, které se uvolňují, když senzitivovaná tkáň lidských plic je podnětána antigenem. Sloučeniny obecného vzor-

ce I vykazují v Herxheimerově testu účinnost v dávkách v rozmezí od 25 do 200 mg/kg.

Aurony obecného vzorce I lze podávat různými cestami a pro uvedené účely je lze formulovat do různých aplikačních forem; speciální vlastnosti sloučenin podle vynálezu však je, že jsou účinné při orální aplikaci. Sloučeniny obecného vzorce I lze podávat orálně, rektálně, lokálně nebo parenterálně, například injekčně, ve formě například tablet, pastilek, sublinguálních tablet, taštiček, kapslí, elixírů, suspenzí, aerosolů, mastí, například mastí obsahujících 10 % hmotnostních účinné látky ve vhodném podkladu, dále ve formě měkkých nebo tvrdých tobolek, čípků, injekčních roztoků a suspenzí ve fyziologicky vhodném prostředí a sterilně zabalených prášků nadSORBOVANÝCH NA VHDNÝ NOSIČ URČENÝCH PRO PŘÍPRAVU INJEKČNÍCH ROZTOKŮ. Povaha různých excipientů a přídavných látek potřebných k výrobě uvedených přípravků je odborníkům dobře známá.

Jako příklad některých vhodných aditivů a excipientů, kterých lze používat ve farmaceutických přípravcích podle vynálezu, lze uvést laktosu, glukózu, sacharosu, sorbitol, manitol, propylenglykol, kapalné parafiny, bílý měkký parafin, kaolin, práškový kysličník křemičitý, mikrokrytalickou celulózu, křemičitan vápenatý, silikagel, polyvinylpyrrolidon, cetostearylalkohol, škrob, modifikované škroby, arabskou gumu, fosforečnan vápenatý, kakaové máslo, ethoxylované estery, kakaový olej, arachový olej, algináty, tragant, želatinu, sirup B. P., methylcelulózu, monolaurát, polyoxyethylen-sorbitu, ethyllaktát, methyl- a propylhydroxybenzoát, sorbitantrioléat, sorbitantetraoléat a oleylalkohol, a jako vhodných propellantů lze používat například trichlormonofluormethanu, dichlordifluormethanu a dichlortetrafluorethanu. Při přípravě tablet lze do tabletovací směsi přidávat kluzné látky, aby se zabránilo lepení a ulpívání rozpráškových složek na razidlech a raznicích tabletovacích strojů. Pro uvedené účely lze používat například stearátu hlinitého, hořečnatého nebo vápenatého, tal-ku nebo minerálního olejů.

Vynález zahrnuje rovněž farmaceutické přípravky, které se skládají ze sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné soli nebo esteru jako účinné látky a z farmaceuticky vhodného nosiče. Zmíněné farmaceutické přípravky lze účelně vyrábět ve formě jednotkových dávek, přičemž každá jednotková dávka obsahuje výhodně 5 až 500 mg sloučeniny obecného vzorce I (5,0 až 50 mg v případě parenterálního podávání, 5,0 až 50 mg v případě aplikace inhalačním způsobem a 25 až 500 mg v případě orální nebo rektální aplikace). Pojem „forma jednotkových dávek“, užívaný v popisu a v předmětu vynálezu, značí fyzikálně oddělené jednotlivé dávky příprav-

ku, vhodné jako jednotlivé dávky pro člověka a pro zvířata, přičemž každá zmíněná jednotková dávka obsahuje předem určené množství účinné látky, stanovené tak, aby vyvolalo žádaný léčebný účinek, spolu s potřebným farmaceutickým ředidlem, nosičem nebo vehikulem.

Aurony obecného vzorce I lze podávat v celkové dávce 0,5 až 200 mg účinné látky na kilogram hmotnosti nemocného, výhodně v dávce 1 až 20 mg/kg denně. Je však samozřejmé, že přesné dávky sloučenin obecného vzorce I podávané v jednotlivých případech určí lékař na základě dalších závažných okolností, jako je stav ošetřovaného, druh podávané sloučeniny a zvolená cesta podávání a proto shora uvedený výhodný rozsah dávek nelze v žádném případě chápat jako omezení vynálezu.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

(Z)-4'-Karbonyl-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on

K roztoku ω -chlor-2-hydroxy-5-methylacetofenonu (8,73 g, 0,05 mol) [Chem. Ber. 41, 4271 (1908)] a 4-karboxybenzaldehydu (7,5 gramu, 0,05 mol) v ethanolu (100 ml) se při teplotě 60 °C, za míchání, pomalu přidá roztok hydroxidu sodného (4 g, 0,1 mol) ve vodě (20 ml); směs se zbarví tmavě červeně. Po jedné hodině zahřívání na 60 °C se vyloučí světle žlutá sraženina, která se zahřívá další hodinu k varu pod zpětným chladičem. Získaná suspence se ochladí na 0 °C a okyslí kyselinou chlorovodíkovou (5 M). Získaný světle žlutě zbarvený produkt se odfiltruje, promyje vodou, vysuší za sníženého tlaku a překrytalizuje z dioxanu. Získá se v nadpisu uvedená sloučenina ve formě žlutých jehličkovitých krystalků o teplotě tání 288 až 290 °C (za rozkladu).

Příklady 2 až 5

Způsobem popsaným v příkladu 1, ale za použití příslušně substituovaných benzaldehydů a chloracetofenonů se připraví následující sloučeniny:

(Z)-2'-karboxy-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on, teplota tání 187 až 189 °C;

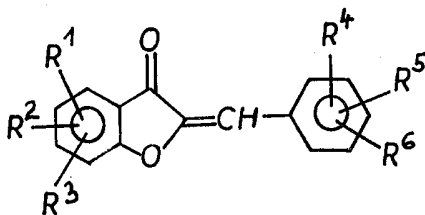
(Z)-2'-karboxy-2-benzyliden-6-methylbenzofuran-3(2H)-on, teplota tání 196 až 198 stupňů Celsia (za rozkladu);

(Z)-2'-karboxy-2-benzylidennafto(2,1-b)-furan-3(2H)-on, teplota tání 207 až 208 stupňů Celsia;

(Z)-4'-karboxy-2-benzyliden-5-isopropylbenzofuran-3(2H)-on, teplota tání 252 až 253 stupňů Celsia.

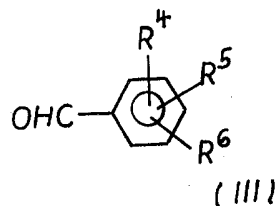
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů auronu obecného vzorce I,



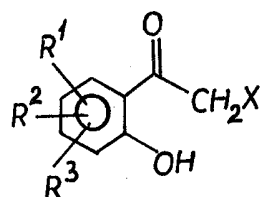
(I)

ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 , které mohou být stejné nebo rozdílné, značí každý jednotlivě atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, amidoskupinu, aminoskupinu, kyanskupinu, hydroxylovou skupinu, karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, anebo ve kterém substituenty R^1 a R^2 značí společně skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, s podmínkou, že alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 představuje karboxylovou skupinu, 5-tetrazolylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$, a jejich farmaceuticky vhodných solí nebo esterů, vyznačující se tím, že se substituovaný benzaldehyd obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R^4 , R^5 a R^6 mají shora uvedený význam, uvede do reakce s ω -substituovaným acetofenonem obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam a X je odštěpitelná skupina, a popřípadě se v získané sloučenině obecného vzorce I alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 převede na jiný substituent spadající do rozsahu vymezeného pod obecným vzorcem I a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I popřípadě převede na farmaceuticky vhodnou sůl nebo ester.