



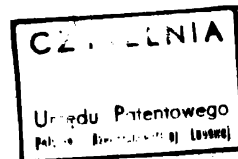
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 04 02 (P. 230483)

Pierwszeństwo: 80 04 03 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 83 01 03

Opis patentowy opublikowano: 1986 03 10



Int. Cl.⁸

C07D 277/24

//A61K 31/425

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: John Wyeth and Brother Limited,
Taplow (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania tiazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania tiazoli o właściwościach farmakologicznych.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 1 145 884 znane są tiazole o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² mogą być takie same lub różne i oznaczają podstawione grupy aryłowe (które mogą być grupami heteroaryłowymi) a R³ oznacza grupę alifatycznego kwasu karboksylowego zawierającego 2—6 atomów węgla, jego soli, estru, amidu, nitrylu lub pochodnej acylohydroksyloaminy, przy czym rodnik R³ jest połączony z pierścieniem tiazolowym poprzez atom węgla łańcucha alifatycznego, oraz sole addycyjne z kwasem tych związków.

Związki o wzorze 1 opisane w brytyjskim opisie patentowym nr 1 145 884 posiadają działanie farmakologiczne, zwłaszcza działanie przeciwzapalne. Przykładami grup R¹ i R² w związkach o wzorze 1 są grupy fenyłowe ewentualnie podstawione atomem chlorowca, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, nitrową, aminową, podstawioną grupą aminową, grupą merkaptu, alkiłotio, grupą alkilosulfonyłową lub trichlorowcometyłową.

Przeciwzapalne działanie szczególnych związków o wzorze 1 wobec spowodowanego mchem islandzkiem obrzęku tylnych łap szczurów zostało szeroko opisane przez Browna i innych w Journal of Medicinal Chemistry, 1974, tom 17 nr 11, str. 1177—1181. Z wzajemnej zależności struktury i działania wynika, że działanie przeciwzapalne zwią-

2

ków o wzorze 1 jest optymalne, gdy R² oznacza grupę 4-chlorofenyłową. Jednakże korzystną grupą R¹ jest grupa fenyłowa i podstawienie tego pierścienia w pozycji 4 zmniejsza działanie przeciwzapalne. Tak więc oba podstawniki 4-metoksy i 4-karboksy znacznie zmniejszają aktywność, gdy R² oznacza grupę 4-chlorofenyłową.

Wśród związków o wzorze 1 nieoczekiwanie odkryto grupę kwasów tiazolo-5-octowych, w których R¹ oznacza 4-podstawioną grupę fenyłową, posiadających wyraźne działanie przeciwzapalne, zwłaszcza przy podawaniu miejscowym. Ponadto ta grupa kwasów tiazolo-5-octowych charakteryzuje się niską toksycznością.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkanoilową zawierającą 2—7 atomów węgla, korzystnie 2—5 atomów węgla, oraz sole tych związków. Przykładami grupy R są grupa acetylowa, propionylowa, butyrylowa, izobutyrylowa, walerylowa i izowalerylowa.

Związki o wzorze 2 tworzą sole, na przykład sole addycyjne z kwasami, z takimi kwasami jak chlorowodorowy i bromowodorowy, z metalami alkalicznymi, takimi jak sód lub potas lub z metalami ziem alkalicznych takimi jak wapń. Sole takie można otrzymywać w znany sposób.

Działanie przeciwzapalne związków o wzorze 2 badano w następujący sposób, w oparciu o publikację Tonelli i inni, *Endocrinology* 77, 625 (1965).

Szczury Sprague-Dawley płci żeńskiej, ważące 60—70 g, stosuje się w grupach po 10 osobników. Obrzęk ucha wywołuje się przez wcieranie w bbbie strony ucha mieszaniny wywołującej podrażnienie. Mieszaninę zawierającą 1% oleju krotonowego, 20% pirydyny, 5% wody i 74% eteru etylowego oraz badany związek lub nie zawierającą badanego związku stosuje się tylko raz i tylko do prawego ucha. Po upływie 6 godzin zwierzętom usuwa się badane narządy. Z obu uszu wykrawa się kawałki o średnicy 9 mm i waży się je. Aktywność przeciwzapalną wyraża się procentową różnicą przyrostu średniej wagi między grupą uszu kontrolnych i grupą uszu badanych:

$$100 \times \frac{\% \text{ hamowanie} = \frac{(\text{średni wzrost wagi}) (\text{średni wzrost wagi})}{(\text{grup badanych}) (\text{grup kontrolnych})}}{(\text{średni wzrost wagi}) (\text{grup kontrolnych})}$$

Wyniki uzyskane dla reprezentatywnych związków o wzorze 2 zestawiono w Tablicy I razem z wynikami uzyskanymi w 3 próbach dla korzystnego związku przytoczonego przez Browna i innych w *J. Med. Chem.* (loc-cit), a mianowicie dla kwasu 4-/p-chlorofenylo/-2-fenylotiazolo-5-octowego o wzorze 3.

Tablica I

Związek o wzorze 2	Dawka	% hamowanie
R = H	50 µg	16%
	500 µg	33%
	2,5 mg	86%
	5 mg	92%
R = = COCH ₃	50 µg	— 14%
	500 µg	41%
	2,5 mg	85%
	5 mg	100%
R = = COC ₄ H ₉	50 µg	41%
	500 µg	54%
	2,5 mg	71%
	5 mg	87%
związek o wzorze 3	50 µg	—30, 15, —7%
	500 µg	10, 35, 52%
	2,5 mg	93, 79, 89%
	5 mg	92, 93, 93%

Wszystkie związki wykazują silne działanie przeciwzapalne zbliżone do siebie.

Toksyczność związków o wzorze 2 oznaczono podając badany związek grupom 3 osobników męskich i 3 osobników żeńskich nie głodzonych myszy TFW w różnych dawkach. Uzyskane wyniki dla związku o wzorze 2, w którym R = H i dla korzystnego związku o wzorze 3 opisanego w *J. Med. Chem.* (loc-cit) zestawiono w Tablicy II.

Tablica II

Dawka mg/kg	Ilość martwych osobników w zależności od dawki po odpowiednim czasie			
	Związek o wzorze 2 (R=H)		Związek o wzorze 3	
	po 24 godz.	po 7 dniach	po 24 godz.	po 7 dniach
450	0	0	2	3
675	1	1	3	6
1012,5	1	1	3	6
1518,8	1	1	2	4
2278,1	0	0	3	3
3417,2	0	0	5	6

Powyższe wyniki wskazują, że kwas 4-/p-chlorofenylo/-2-/p-hydroksyfenylo/tiazolo-5-octowy jest znacznie mniej toksyczny niż jego analog 2-fenylowy o wzorze 3.

Wynalazek dotyczy sposobów wytwarzania związków o wzorze 2. Procesy takie opisane są w brytyjskim opisie patentowym nr 1 145 884 i 1 262 292.

Zgodnie z wynalazkiem, sposób wytwarzania związków o wzorze 2 lub ich soli polega na reakcji α-chlorowcoketonu o ogólnym wzorze 4, w którym hal oznacza atom chlorowca z tioamidem o ogólnym wzorze 5, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkanoliową zawierającą 2—7 atomów węgla a następnie ewentualnie związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego sól.

Sposoby prowadzenia reakcji są znane z brytyjskiego opisu patentowego nr 1 145 884.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą stanowić substancję czynną w kompozycjach farmaceutycznych. Kompozycje takie zawierają związek o wzorze ogólnym 2 lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem. Do otrzymania kompozycji farmaceutycznych stosuje się znane nośniki, przy czym zwykle jest to nośnik stały lub ciekły lub też mieszanina nośnika stałego i ciekłego. W przypadku kompozycji w aerozolu nośnikiem może być gaz.

Stale nośniki tworzą kompozycje obejmujące proszki, granulki, tabletki, kapsułki takie jak twarde i miękkie kapsułki żelatynowe, czopki i kraczki. Stały nośnik może stanowić jedna lub więcej substancji, które równocześnie mogą być środkami smakowymi, smarującymi, zwiększającymi rozpuszczalność, tworzącymi zawiesinę, napelniającymi, środkami poślizgowymi, zagęszczającymi, środkami wiążącymi lub rozdrabniającymi tabletki. Nośnikiem może być również materiał tworzący kapsułkę. W kompozycjach proszkowych nośnikiem jest subtelnie rozdrobniona stała substancja, która jest zmieszana z subtelnie rozdrobnionym składnikiem aktywnym. W tabletkach składnik aktywny jest zmieszany z nośnikiem, dającym się zagęszczać w odpowiednich proporcjach i jest sprasowany do pożądanego kształtu i wymiarów. Proszki i tabletki korzystnie zawierają do 99%, na przykład od 0,03 do 99% zwłaszcza od 1 do 80%

składnika aktywnego. Do odpowiednich stałych nośników należą na przykład fosforan wapnia, stearynian magnezu, talk, cukry, laktoza, dekstryna, skrobia, żelatyna, celuloza, metyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy, poliwinylpirolidon, woski o niskiej temperaturze topnienia i żywic jonowymienne.

Określenie „kompozycja” obejmuje zestawienie składnika aktywnego z materiałem do kapsułkowania jako nośnikiem, do postaci kapsułki, w której składnik aktywny (z lub bez innych nośników) jest otoczony przez nośnik, który jest połączony z tym składnikiem aktywnym. Podobnie jest z lekami w opłatkach.

Ciekłe nośniki tworzą kompozycje, do których należą roztwory, zawiesiny, emulsje, syropy, eliksiry i kompozycje pod ciśnieniem. Składnik aktywny może być na przykład rozpuszczony lub zawieszony w farmaceutycznie dopuszczalnym ciekłym nośniku, takim jak woda, rozpuszczalnik organiczny lub mieszanina obu tych nośników lub farmaceutycznie dopuszczalnych olejów lub tłuszczów. Ciekły nośnik może zawierać inne odpowiednie dodatki takie jak środki rozpuszczające, emulgujące, buforowe, ochronne, słodzące, smakowe, środki zawieszające, zagęszczające, barwniki, regulatory lepkości, stabilizatory lub regulatory zapachu. Przykładami odpowiednich ciekłych nośników do podawania doustnego i pozajelitowego są woda, zwłaszcza zawierająca wymienione powyżej dodatki, na przykład pochodne celulozy, korzystnie roztwór soli sodowej karboksymetylocelulozy, alkohole obejmujące alkohole jednowodorotlenowe i wielowodorotlenowe, na przykład gliceryna i glikole, oraz ich pochodne i oleje (na przykład frakcjonowany olej kokosowy i arachidowy).

Przy podawaniu pozajelitowym nośnikiem mogą być także estry olejowe takie jak oleinian etylu i mirystynian izopropylu. Ciekłe nośniki do kompozycji pod ciśnieniem mogą stanowić chlorowcowane węglowodory lub inne farmaceutycznie dopuszczalne propelanty.

Ciekłe farmaceutyczne kompozycje stanowiące sterylne roztwory lub zawiesiny mogą być stosowane na przykład do iniekcji domięśniowych, do otrzewnowych lub podskórnych. Sterylne roztwory można również podawać dożylnie. Gdy związek jest aktywny przy podawaniu doustnym, można go podawać w postaci ciekłej lub stałej kompozycji.

Korzystne jest, aby kompozycja farmaceutyczna stanowiła dawkę jednostkową, na przykład tabletki lub kapsułki. W takiej formie kompozycja jest dzielona na mniejsze części w dawki jednostkowe zawierające odpowiednie ilości składnika aktywnego. Dawki jednostkowe mogą być pakowane, na przykład pakowane proszki, fiołki, ampułki, napełnione wcześniej strzykawki lub opłatki zawierające ciekłe kompozycje. Dawki jednostkowe mogą stanowić pojedyncze tabletki lub kapsułki lub mogą stanowić odpowiednią ilość takich środków zapakowanych. Ilość składnika aktywnego w dawce jednostkowej kompozycji może być różna i wahać się w zakresie od 0,5 mg lub mniej do 750 mg lub

więcej w zależności od szczególnej potrzeby i aktywności składnika aktywnego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można także stosować do otrzymywania półstałych lub aerozolowych kompozycji farmaceutycznych do podawania miejscowego, które zawierają związek o wzorze 2 lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem odpowiednim do stosowania miejscowego.

Przez „postałe kompozycje farmaceutyczne” rozumie się maści, kremy, maści do nacierania, pasty, galaretki lub inne farmaceutyczne lub kosmetyczne kompozycje o podobnej konsystencji odpowiednie do stosowania na skórę. Przykłady półstałych kompozycji są podane w rozdziale 17 *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman, and Kanig, wydany przez Lea and Febiger (1970) oraz w rozdziale 67 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, wydanie piętnaste (1975), wydane przez Mack Publishing Company.

Korzystnie kompozycje do miejscowego stosowania zawierają od około 0,1% do około 20% wagi składnika aktywnego. Mogą one zawierać na przykład od około 0,5% (korzystnie od około 1%) do około 10% składnika aktywnego. Nośnikiem stosowanym do otrzymania tych kompozycji może być dowolny nośnik nadający się do wytwarzania kompozycji półstałych lub aerozolowych do miejscowego podawania. Przykłady odpowiednich nośników do kompozycji półstałych podaje Lachman, Lieberman and Kanig (loc-cit) i rozdział 67 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (loc-cit). Nośnikami do półstałych kompozycji mogą być na przykład emulsje typu olej w wodzie, np. emulsje miękkich i ciekłych parafin w wodzie. Alternatywnie nośniki mogą być na bazie absorpcyjnej, na przykład mieszanina lanoliny i miękkiej parafiny. Trzecią grupą nośników są związki mieszające się z wodą, na przykład poliglikole etylenowe o niskim i wysokim ciężarze cząsteczkowym.

W przypadku, gdy kompozycja jest w postaci aerozolu do podawania miejscowego może zawierać składnik aktywny i łatwo upłynniający się gaz. Przykładami takich gazów są chlorowcowane węglowodory i zdolne do upłynnienia niższe węglowodory, przy czym oba te środki są dobrze znane jako propelanty do wytwarzania aerozoli. Przez niższe węglowodory rozumie się węglowodory zawierające do sześciu atomów węgla.

Kompozycje zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą zawierać oprócz składnika aktywnego i nośnika jeszcze inne składniki takie jak antyutleniacze, środki buforowe, emulgujące, zapachowe, ochronne i rozpuszczalniki, które nadają produktowi własności pożądane w kompozycjach do miejscowego podawania. Szczególnie można dodawać środki buforowe w celu doprowadzenia pH kompozycji do takiego zakresu, na przykład 4 do 5,5, zwłaszcza 4,8, aby składnik aktywny utrzymać w postaci wolnego kwasu. Kompozycja może także zawierać inne składniki aktywne.

Leczenie stanów zapalnych u zwierząt ciepłokrwistych (z wyjątkiem ludzi), przy użyciu zwią-

zku wytwarzanego sposobem według wynalazku polega na podawaniu zwierzętom miejscowo skutecznej przeciwzapalnej ilości związku o wzorze 2. Przez podawanie miejscowe rozumie się stosowanie na zewnętrzną powierzchnię skóry. Składnik aktywny można podawać np. w postaci kompozycji.

Przedmiot wynalazku ilustrują następujące przykłady wykonania.

Przykład I. Sposób wytwarzania kwasu 4-/4-chlorofenylo/-2-/4-hydroksyfenylo/tiazolo-5-octowego.

27 g kwasu 3-bromo-3-/4-chlorobenzoilo/propionowego i 14,6 g 4-hydroksytiobenzamidu ogrzewano do 80° w 50 ml dimetyloformamidu. Reagenty utrzymywano w tej temperaturze przez 1 godzinę, ochłodzono i wylano do lodu. Otrzymaną żywicę zestalono, przesączono i przemyto wodą otrzymując 31,6 g proszku o temperaturze topnienia 184—194°C (z rozkładem). Produkt przekrystalizowano z wodnego roztworu zopropanolu otrzymując 25,4 g związku tytułowego w postaci półwodzianu o temperaturze topnienia 192—194° (z rozkładem).

Analiza:

Znaleziono: C 57,7; H 3,5; N 3,6;

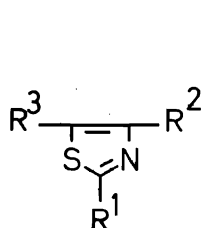
1

Dla wzoru $C_{17}H_{11}ClNO_4S \cdot H_2O$ obliczono: C 57,55;

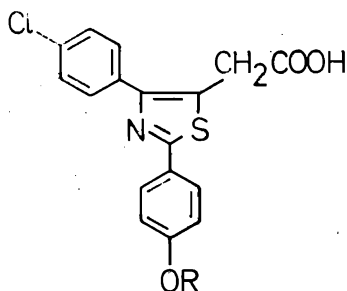
2

H 3,7; N 3,9%.

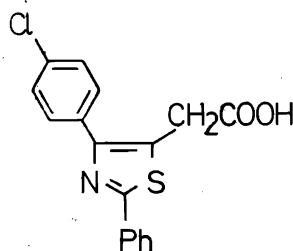
W wyżej opisanym sposobie kwas 3-bromo-3-/4-chlorobenzoilo/propionowy poddaje się reakcji z 4-acetoksytiobenzamidem uzyskując kwas 2-/4-acetoksyfenylo/-4-/4-chlorofenylo/tiazolo-5-octowy o temperaturze topnienia 177—180°C.



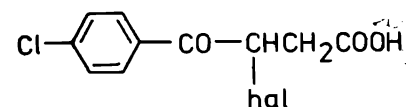
WZOR 1



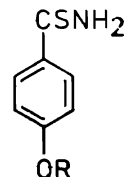
WZOR 2



WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5

Analiza:

Znaleziono: C 58,94; H 3,87; N 3,43%.

Dla wzoru $C_{19}H_{14}ClNO_4S$ obliczono: C 58,84; H 3,64; N 3,61%.

5 Analogicznie, kwas 3-bromo-3-/4-chlorobenzoilo/propionowy poddaje się reakcji z 4-waleryloksytiobenzamidem uzyskując kwas 4-/4-chlorofenylo/-2-/4-waleryloksyfenylo/tiazolo-5-octowy jako bezbarwne ciało stałe o temperaturze topnienia 197—199°C.

Analiza:

Znaleziono: C 61,6; H 4,61; N 3,11.

Dla wzoru $C_{22}H_{20}ClNO_4S$ obliczono: C 61,46; H 4,69; N 3,26.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania tiazoli o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową zawierającą 2—7 atomów węgla lub ich soli, **znamienny tym**, że α -chlorowcoketon o wzorze ogólnym 4, w którym hal oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z tioamidem o wzorze ogólnym 5, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową zawierającą 2—7 atomów węgla a następnie ewentualnie związek o wzorze 2 przeprowadza się w jego sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym hal oznacza atom chloru lub bromu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 3-bromo-3-/4-chlorofenylo/-propionowy poddaje się reakcji z 4-hydroksytiobenzamidem uzyskując kwas 4-/4-chlorofenylo/-2-/4-hydroksyfenylo/tiazolo-5-octowy.