

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252493

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

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

(22) Přihlášeno 13 07 84
(21) PV 6652-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 07 83
(513545) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 01 87

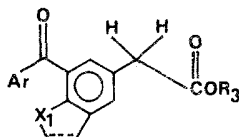
(45) Vydáno 15 07 88

(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

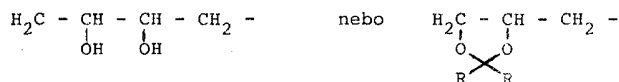
Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných derivátů benzofuranalkylových a benzothiofenalkylových kyselin. Především se vynález týká derivátů benzofuran-5-yloctové kyseliny a benzofuran-5-ylpropionové kyseliny, jakož i benzothiofen-5-yloctové kyseliny a benzothiofen-5-ylpropionové kyseliny,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



(I)

kde

R₃ znamená skupinu vzorce



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

X₁ značí atom kyslíku nebo atom síry,

Ar. znamená fenylovou skupinu substituovanou methylthio skupinou a

252493

čárkovaná čára znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu a jednotlivých (1)- a (d)-isomerů derivátů propionové 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 účinné 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 esterifikuje sloučenina obecného vzorce IV

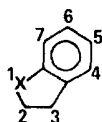


kde Ar, R₂, X₁ a čárkovaná čára mají shora uvedený význam, a potom se popřípadě převádí ester obecného vzorce I na sůl, nebo se převádí farmaceuticky vhodná sůl na jinou farmaceuticky vhodnou sůl nebo se převádí ester sloučeniny obecného vzorce I na jiný ester sloučeniny obecného vzorce I, přičemž na vyrobených sloučeninách mají jednotlivé symboly shora uvedený význam.

Jako esterifikační činidlo se obvykle používá příslušný alkohol. Esterifikace za teplot místnosti trvá až 4 dny.

Sloučeniny obecného vzorce I spadají do dvou podskupin, podle toho, znamená-li X₁ atom kyslíku nebo atom síry. V rámci obou těchto podskupin jsou vhodnými sloučeninami, kde Ar znamená fenylovou skupinu substituovanou alkylthioskupinou. Nejvhodnějšími jsou tyto sloučeniny: 7-benzoylbenzofuran-5-yloctová kyselina, d,l-2-/benzoylbenzofuran-5-yl/propionová kyselina, 7/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctová kyselina, 7-/5-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, isobutylová, isoamylová, pentylová, isopentylová a hexylová.

Fenylové jádro může být substituováno jediným substituentem, který je s výhodou v poloze 4, tedy v para poloze, třebaže alternativně může být v poloze orto nebo v poloze meta.

Izolaci a čištění sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu a jejich meziproductů je možné provést jakýmkoliv vhodným způsobem, například filtrací, extrakcí, krystalizací, sloupcovou chromatografií na tenké vrstvě, chromatografií na tlusté

vrstvě nebo kombinací těchto zpusobů. 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 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, piperazin, piperidin, n-ethylpiperidin, polyaminové pryskyřice a podobné bázičké látky. Obzvláště výhodnými organickými bázezi 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 tlášení bolestí a pro ošetřování a eliminaci zánětů. Prostředky jsou také vhodné pro tlášení 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.

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

Skríninové 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 krysy 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 až 404 (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) 162, 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 Mec.*, 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, stearát hořečnatý, natrium sacharin, mastek, celulóza, glukóza, želatina, sacharóza, uhličitan 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 stearát hořečnatý a podobně a pojídko, 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 farmaceuticky excipientu. S výhodou prostředky obsahují hmotnostně 3,5 až 60 % farmaceuticky přijatelné sloučeniny, přičemž zbytek tvoří farmaceuticky vhodný excipient.

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 známe 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 savců 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 popsanych 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 v 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 savcům jakýmkoli 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 polypropylen glykolu jako nosiče.

Kapalné 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, pufry a podobné látky, jako například octan sodný, sorbitanmonolaurát, triethanolaminoleát a podobně. Příslušné způsoby přípravy takových dávkovacích forem jsou známy odborníkům v oboru a jsou popsány například v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvanis, 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 IV jsou buď známé z literatury a zčásti také dostupné na trhu nebo se dají vyrobit sledem reakcí, který je popsán v našem souvisejícím československém patentu č. (PV 5459-84).

Následující příklady objasňují vynález, avšak nijak ho neomezují. 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-methylthiobenzoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl/acetátu]

Do roztoku 10,0 g ethyl-[2,3-dihydrobenzofuran-5-ylacetátu] ve 120 ml dichlormethanu a 9,0 g 4-methylthiobenzoylchloridu se přidá 12 ml chloridu cíničitého. 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-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-aroyslsubstituované 2,3-dihydrobenzofuranové a 2,3-dihydrobenzothiofenové analogy ethyl-[7-(4-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-[d,l-2-7-(4-methylthiobenzoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5yl/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-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 na 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-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 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-ylacetát] se nahradí libovolnou 2,3-dihydrosloúčeninou, připravenou podle příkladu 1 a 2, mohou se získat volné kyseliny, jak je ilustrováno na těchto sloučeninách:

kyselina 5-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 kyseliny [7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yl]octové

a) 1,0 g kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yloctové se zahřívá na teplotu zpětného toku ve 100 ml chloridu uhličitého, který obsahuje 0,54 g n-bromsukcinimidu a katalytické množství benzoylperoxidu. Přibližně po 2 hodinách se reakční směs ochladí a extrahuje se zředěným vodným roztokem uhličitanu sodného. Vodný extrakt se okyslí kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje ethylacetátem, vysuší a odpaří, čímž se získá odparek, který se překrystaluje ze směsi acetonu a hexanu. Dostane se kyselina [7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yl]octová o teplotě tání 151 až 153 °C.

b) Ve 20 ml dioxanu se rozpustí 1,0 g kyseliny [7-/4-methylbenzoyl/-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl]octové, k tomuto roztoku se přidá 1,2 g 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinon (DDQ) a roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny. Reakční směs se vnese do vody a extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Odparek se vnese na silikagelovou kolonu za eluování směsí ethylacetátu a hexanu, čímž se získá ethyl[7-(4-methylbenzoyl)benzofuran-5-yl/acetát]. Acetát se hydrolyzuje stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, čímž se získá kyselina [7-/4-methylbenzoyl/benzofuran-5-yl]octová o stejné teplotě tání. Tento způsob je zvláště vhodný, jestliže 2,3-dihydrovýchozí látka obsahuje alkylovou skupinu.

Za použití obou shora uvedených způsobů, avšak za náhrady kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/-benzofuran-5-yl/octové sloučeninami podle příkladu 3 nebo kyseliny [7-/4-methylbenzoyl/-benzofuran-5-yl]octové vhodnými 2,3-dihydrosloúčeninami podle příkladu 1 a 2, se mohou připravit tyto sloučeniny:

kyselina 7-benzoylbenzofuran-5-yloctová o teplotě tání 147 až 150 °C,

kyselina 7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-yloctová o teplotě tání 154 až 155 °C,

kyselina 7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yloctová o teplotě tání 159 až 160 °C,

kyselina 7-/2,6-difluorbenzoyl/benzofuran-5-yloctová o teplotě tání 135 až 137 °C,

kyselina 7-/4-methylsulfinylbenzoyl/benzofuran-5-yloctová o teplotě tání 145 až 146 °C,

kyselina d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propinová o teplotě tání 114 až 116 °C,

kyselina d,1-2-[7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-yl]propinová o teplotě tání 185 až 193 °C,

kyselina d,1-2-[7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yl]propionová o teplotě tání 132 až 134 °C,

kyselina d,1-2-[7-/4-chlorbenzoyl/benzofuran-5-yl]propionová o teplotě tání 165 °C (rozklad),

kyselina d,1-2-[7-/4-methylsulfonylbenzoyl/benzofuran-5-yl]propionová o teplotě tání 149 až 151 °C a

kyselina 7-/4-chlorbenzoyl/benzothiofen-5-yloctová o teplotě tání 168 až 170 °C.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetylchloridu

Roztok 10 g kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yloctové, 100 ml dichlormethanu, 10,0 ml thionylchloridu a 0,2 ml dimethylformamidu se míchá za teploty místnosti po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se pak odpaří, čímž se získá odparek, který obsahuje 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetylchlorid o teplotě tání 118 až 123 °C.

Jestliže se postupuje stejným způsobem, mohou se všechny kyseliny podle příkladu 3, 4 a 5 převést na své odpovídající chloridy.

P ř í k l a d 6

Způsob výroby 2-propen-1-yl- 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-yacetátu

2,0 ml allylalkoholu se přidají do roztoku 2,0 g 7-/4-methylthiobenzoyl-/2,3-dihydrobenzofuran-5-ylacetylchloridu ve 100 ml acetonitrilu a 2,0 ml triethylaminu. Tento roztok se míchá za teploty místnosti po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se potom odpaří do sucha a odparek se vyjme roztokem ethylacetátu a vody, promyje třikrát vodou, ethylacetát se vysuší a odpaří do sucha, načež se odparek čistí chromatografií.

Jestliže se použije stejného způsobu, převede se kterýkoliv halogenid kyseliny podle příkladu 7 na svůj 2-propan-1-ylester.

P ř í k l a d 7

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

Roztok 8 g 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetylchloridu, 75 ml tetrahydrofuranu, 8,0 ml 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu a 8,0 ml pyridinu se míchá za teploty místnosti

po dobu 4 dní. Reakční směs se potom vnese do systému ether a voda, extrahuje se etherem a promyje se šestkrát vodou. Ether se vysuší a odpaří se, načež se zbytek oddělí na silikagelu, aby se získala tituliní sloučenina o teplotě tání 88 až 90 °C.

Všechny ostatní acetylchloridové nebo propionylchloridové sloučeniny připravené podle příkladu 7, se mohou převádět na 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-methylester. Rovněž náhradou 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu jinými 2,2-di(nižší alkyl)-1,3-dioxolan-4-yl-methanolovými sloučeninami se mohou připravit další sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená nižší alkylovou skupinu.

P ř í k l a d 8

Způsob výroby 2,3-dihydroxypropen-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-ylacetátu 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-dihydroxypropen-1-yl-7-/4-methyl-thiobenzoyl/benzofuran-5-yl-acetát 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 7, připraví se další 2,3-dihydroxyprop-1-ylestery podle vynálezu.

P ř í k l a d 9

Způsob výroby isoamil-[7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-ylacetátu]

Roztok 300 mg kyseliny 7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-yloctové v 5 ml isoamylalkoholu se nasatí chlorovodíkem. Po 24 hodinách se nadbytek alkoholu oddestiluje ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá isoamyl-[7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-ylacetát]. Podobně se získají jiné estery, například pentylester, hexyester, oktyester, nonylester, dodecylester a podobné estery, za použití jiných alkoholů, například pentylalkoholu, hexylalkoholu, oktyalkoholu, nonylalkoholu, dodecylalkoholu atd. místo isoamylalkoholu.

Stejným způsobem se sloučeniny, získané ve formě volné kyseliny způsobem podle příkladu 3, 4 a 5 esterifikují vhodným alkoholem na odpovídající estery.

P ř í k l a d 10

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

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-ylacetát.

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 propionové, 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-ylacetát o teplotě tání 130 °C (jako trihydrát) a

kalium-7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylacetát o teplotě tání 148 až 151 °C.

P ř í k l a d 11

Způsob výroby 7-benzoylbenzofuran-5-ylacetátu vápenatého

Do roztoku 200 mg kyseliny 7-benzoylbenzofuran-5-ylactové 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 kyseliny chlorovodíkové potřebném pro rozpuštění uhličitanu vápenatého se pufruje 150 mg pevného chloridu amonného, načež se přidá 5 ml vody. Takto získaný pufovaný 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 příkladů 3, 4 a 5 místo kyseliny 7-benzoylbenzofuran-5-ylactové 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 12

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

Do roztoku 200 mg kyseliny 7-/4-methoxybenzoyl/benzofuran-5-ylactové 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 a 4 mohou převést na odpovídající měďnaté soli.

P ř í k l a d 13

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

Na roztok 200 mg kyseliny 7-/4-methylthiobenzoyl/benzofuran-5-ylactové 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-ylactové.

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-ylactové, za použití odpovídajících aminů místo isopropylaminu.

Stejným způsobem se mohou sloučeniny získané ve formě volné kyseliny způsobem podle příkladu 3 a 4 převádět na odpovídající isopropylaminové, diethylaminové, ethanolaminové, piperidinové, tromethaminové, cholinové a kafeinové soli.

P ř í k l a d 14

Způsob výroby methyl-[d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionátu]⁷

Roztok 200 ml kyseliny d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionové v 5 ml dichlormethanu se zpracuje s nadbytkem etherového diazomethanu a reakční směs se udržuje na teplotě místnosti po dobu 30 minut. Rozpouštědlo a nadbytek reakčního činidla se odstraní za sníženého tlaku a odparek se překrystaluje ze systému tvořeného ethylacetátem a methanolem, čímž se získá methyl-[d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionát].

Podobně, avšak za použití diazoethanu, diazopropanu a diazobutanu místo diazomethanu se získají:

ethyl-[d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionát],

propyl-[d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionát] a

butyl-[d,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionát].

Podobným způsobem se mohou volné kyseliny, získané způsobem podle příkladu 3 a 4 převést na odpovídající methylestery, ethylestery, propylestery a butylestery.

P ř í k l a d 15

Složky	Množství, mg/tableta
kyselina D,1-2-/7-benzoylbenzofuran-5-yl/propionová	25
kukuřičný škrob	20
laktóza, sušená rozprašováním	153
stearát hořečnatý	2

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

P ř í k l a d 16

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 17

Složky	Množství, mg/tableta
účinná látka	200
kukuřičný škrob	50

252493	12
laktóza	145
stearát hořečnatý	5

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

P ř í k l a d 18

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 19

Připravuje se orálně podávaná suspenze tohoto složení:

Složky	Množství
účinná látka	0,1 g
kyselina fumarová	0,5 g
chlorid sodný	2,0 g
methylnparaban	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 20

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.

P ř í k l a d 21

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

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

Ochranné známky v příkladech 20 a 21 označují tyto látky:

Veegum K je koloidní hlinka na bázi křemičitanu hořečnato hlinitého, která se používá jako anorganický emulgátor, suspendační prostředek nebo želatinizační prostředek.

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

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

P ř í k l a d 22

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 (1962).

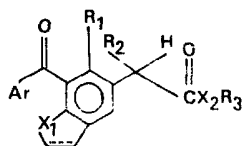
Použije se samičky krysy o hmotnosti 80 až 90 g. Zkoušená látka se podá v hodině 0 orálně v 1 ml vodného nosiče. V hodině 1 se do pravé přední packy vstříkne 0,05 ml 1% roztoku (v 0,9% roztoku chloridu sodného) karrageninu, přičemž toto vstříknutí způsobí zánět packy. Krysa se usmrtí v hodině 4, obě 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 I



(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
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

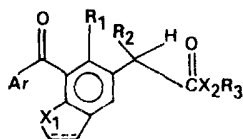
P ř í k l a d 23

Skríníngový test analgetické účinnosti

Potenciální orální analgetická účinnost se stanoví za použití myši analgetizované (proti svíjení) zkouškou, kterou papsal Hendershot a Forsaith, 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.

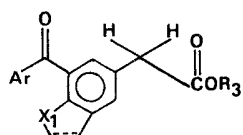
T a b u l k a II



Ar	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

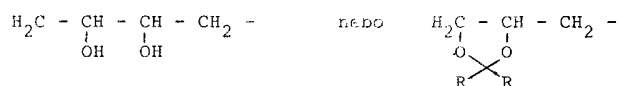


(I),

kde

R₃

znamená skupinu vzorce



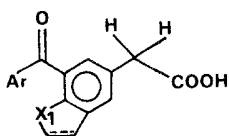
ve kterém R znamená vždy stejnou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X₁

značí atom kyslíku nebo atom síry,

Ar

znamená fenylovou skupinu substituovanou substituentem methylthioskupinou a čárkovaná čára znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačujících se tím, že se esterifikuje sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde Ar, R₂, X₁ a čárkovaná čára mají shora uvedený význam, a potom se popřípadě převádí ester obecného vzorce I na sůl, nebo se převádí farmaceuticky vhodná sůl na jinou farmaceuticky vhodnou sůl nebo se převádí ester sloučeniny obecného vzorce I na jiný ester sloučeniny obecného vzorce I, přičemž ve vyrobených sloučeninách mají jednotlivé symboly shora uvedený význam.