

4543/88

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

51609--

51609--

ELJÁRÁS BENZOFURÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Tanabe Seiyaku Co., Ltd, Osaka

JAPÁN

A bejelentés napja: 1988. 09. 02.

Elsőbbsége: 1987. 09. 04. (222754/87)

JAPÁN

K I V O N A T

A találmány tárgya új (I) általános képletnek megfelelő benzofurán-származékok, valamint sóik, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, alkoxi-csoport vagy halogénatom,

R^2 és R^3 közül az egyik jelentése alkil-csoport, a másik jelentése alkil-csoport vagy fenil-alkil-csoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt hetero-monociklusos-csoport,

A jelentése adott esetben szubsztituált fenil-csoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

n jelentése 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületeknek húgycsőgátoló hatásuk van.

One

4543/88

21546 A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

51609--

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda

B u d a p e s t

21546

NR205: C07D 307/81,
A61K31/39

ELJÁRÁS BENZOFURÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TAR-
TALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Tanabe Seiyaku Co., Ltd, Osaka

JAPÁN

Feltalálók:

IIJIMA Ikuo, Urawa,

OZEKI Masakatsu, Wako,

SAIGA Yutaka, Ageo,

ISHIZUKA Tohru, Kitamoto,

NOSAKA Kunio, Kasukabe,

JAPÁN

A bejelentés napja: 1988. 09. 02.

Elsőbbsége: 1987. 09. 04.

(222754/87)

JAPÁN

64446-4750 OE/Kov

A találmány tárgya eljárás új benzofurán-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány szerinti eljárással közelebbről az (I) általános képletnek megfelelő benzofurán-származékokat állítjuk elő, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, rövidésszénláncú alkoxi-csoport vagy halogénatom,

R^2 és R^3 közül az egyik jelentése rövidésszénláncú alkilcsoport, a másik jelentése rövidésszénláncú alkilcsoport vagy fenil-rövidésszénláncú alkilcsoport vagy

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk csatlakozó nitrogénatommal együtt hetero-monociklusos csoport,

A jelentése szubsztituált vagy szubsztituálatlan fenilcsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

n jelentése 2 vagy 3.

A találmány oltalmi körébe tartozik a fenti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóinak előállítási eljárása is.

A gyakori vizeelési inger az effektív hólyag-kapacitás lecsökkenésének szimptomája és a betegnek igen sok nehézséget okoz a mindennapi életben. Mivel a gyakori vizeelés a húgyhólyag összehúzódásának következménye, a pollakiuria (gyakori vizeelés) gyógyításának hatásos gyógyszere az olyan hatóanyag, amely eme összehúzódást gátolni képes. Ilyen hatóanyag például

az ismert flavoxát (kémiai neve: 2-piperidin-etil-3-metil-4-oxo-2-fenil-4H-1-benzopirán-8-karboxilát, The Journal of Clinical pharmacology, Vol. 10, 65-68 /1970/).

Felismertük, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek hatásosan képesek gátolni a húgyhólyag kontrakcióját. Így például a gátló hatás a találmány szerinti eljárással nyert, és a nőstény patkány duodenumába adagolt hatóanyag esetében /2-fenil-5-metoxi-7-(2-piperidino-etil-tio-metil)-benzofurán/ tízszer erősebb, mint az ismert flavoxát esetében.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, rövidszánlancú alkoxi-csoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxi-csoport vagy halogénatom, például fluor-, klór- vagy brómatom,

R^2 és R^3 közül egyik jelentése például metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport, és a másik jelentése metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport vagy például benzilcsoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal például pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoport,

R jelentése fenilcsoport vagy rövidszénlancú alkil-csoporttal, például metil-, etil-, propil- vagy butil-csoporttal
vagy
metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy butoxi-csoport^{tal} vagy
fluor-, klór- vagy brómatommal szubsztituált fenilcsoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, és

n jelentése 2 vagy 3.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek jelentésében

R^1 jelentése hidrogénatom, metoxi-csoport vagy klóratom,

R^2 jelentése metil- vagy etil-csoport,

R^3 jelentése metil-, etil- vagy benzil-csoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoport,

A jelentése fenil-, metil-fenil-, metoxi-fenil- vagy klór-fenil-csoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, és

n jelentése 2 vagy 3.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom, metoxi-csoport vagy klóratom,

R^2 jelentése metil- vagy etil-csoport,

R^3 jelentése metil-, etil- vagy benzil-csoport, vagy

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoport,

A jelentése fenil-, 4-metil-fenil-, 4-metoxi-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom, és

n jelentése 2 vagy 3.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R^1 jelentése hidrogénatom vagy metoxi-csoport,

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal piperidino-csoport,

A jelentése fenilcsoport,

Y jelentése kénatom, és

n jelentése 2.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állítjuk elő: egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben X^1 jelentése reakcióképes csoport és R^1 és A jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R^2 , R^3 , Y és n jelentése a fenti - vagy e vegyület sójával reagáltatjuk, vagy egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , A és Y jelentése a fenti - egy (V) általános képletű vegyülettel - a képletben X^2 jelentése reakcióképes csoport és R^2 , R^3 és n jelentése a fenti - vagy e vegyület sójával reagáltatjuk.

A fenti (II) vagy (V) általános képletű vegyületben a reakcióképes csoportok (X^1 vagy X^2) jelentése például halogénatom, így például fluor-, klór- vagy brómatom, rövidszénlancú alkilszulfonil-oxi, így például metánszulfonil-oxi-csoport vagy szubsztituált vagy szubsztituátlan arilszulfonil-oxi-csoport, így például toluolszulfonil-oxi-csoport. A (III) vagy (V) általános képletű kiindulási vegyületek sói lehetnek például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek vagy sóik, vagy a (IV) és (V) általános képletű vegyületek vagy sóik

reakcióját végezhetjük savmegkötőszer jelenlétében vagy savmegkötőszer nélkül. Savmegkötőszerként például alkálifém-hidroxidokat, például nátrium- vagy kálium-hidroxidot, alkálifém-karbonátot, például nátrium- vagy kálium-karbonátot, alkálifém-dikarbonátot, például nátrium-hidrogén-karbonátot vagy kálium-hidrogén-karbonátot, alkálifém-hidridet, például nátrium-hidridet, alkálifém-alkoxidot, például nátrium-metoxidot vagy nátrium-etoxidot, trialkil-amint, például trimetil-amint vagy trietil-amint vagy piridint alkalmazhatunk. Oldószerként például rövidszénláncú alkanolokat, tetrahidrofuránt, dioxánt, dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot használhatunk. A reakcióhőmérséklet értéke előnyösen 0 és 100 °C közötti érték.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel, például savas kezeléssel sókká alakíthatjuk.

Mint az előzőekben említettük, az (I) általános képletű vegyületnek, valamint sóiknak a húgyhólyag összehúzó-dását gátló hatásuk van. Ily módon a találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületek, valamint sóik előnyösen alkalmazhatók a húgyvezetékek, valamint a húgyhólyag összehúzó-dásával kapcsolatos megbetegedések kezelésére vagy megelőzésére, így például pollakiuria (gyakori vizelés), dyuria (fájdalmas vizelés), éjszakai vizelési kényszer, ágybavizelés vagy túlérzékeny hólyag kezelésére.

A találmány szerinti eljárással nyert vegyületeket hatóanyagként alkalmazhatjuk a szabad vegyület vagy annak sója formájában. Az (I) általános képletű vegyületek sói lehetnek

szervetlen savakkal, így például sósavval, hidrogén-bromiddal vagy kénsavval képzett sók, továbbá lehetnek szerves savakkal képzett sók, így például oxalátok, szulfamátok, acetátok, fumarátok, maleátok, citrátok vagy metánszulfonátok.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat adagolhatjuk orálisan vagy parenterálisan. Orális adagolás esetében az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat ismert módon hordozóanyagok, kötőanyagok, hígítóanyagok, dezintegrátorok, nedvesítőszerrel segítségével tablettá, por, kapszula vagy granulátum készítménnyé alakítjuk. A hatóanyagokat alkalmazhatjuk folyékony formában is, így például vi-
zes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, szirupok vagy elixírek formájában. Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat parenterális adagolás esetében injekció készítménnyé alakítjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik napi adagja széles határok között változhat, és függ az adagolás módjától, a beteg korától, testsúlyától, valamint egészségi állapotától és a betegség komolyságától. Általában a mennyisége 0,01-100 mg/kg/nap, előnyösen 0,1-30 mg/kg/nap orális adagolás esetében és 0,01-510 mg/kg/nap parenterális adagolás esetében.

A (II) vagy (IV) általános képletű vegyületeket a következőképpen állítjuk elő: egy (II/3) általános képletnek megfelelő benzofurán-7-karbonsavat - a képletben R^1 és A jelentése a fenti - vagy ennek rövidszénláncú alkil-észterét redukáljuk megfelelő redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidrid-dle, amikor is (IV) általános képletű vegyületet nyerünk ($Y =$

= oxigénatom) és a hidroxí-csoportját e vegyületnek reakcióképes csoporttá alakítjuk, amikor is a (II) általános képletű vegyületet nyerjük. A (II) általános képletű vegyületet tio-karbamiddal kezelve nyerjük a (IV) általános képletű vegyületet (Y = kénatom).

A találmány értelmében a fentiekben említett rövidszénláncú alkil-csoport és rövidszénláncú alkoxi-csoport jelentése minden esetben egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomot tartalmazó alkil- vagy alkoxi-csoport.

Biológiai példák

1. példa

Intravénás adagolás

Sprague-Dawley hím patkányokat (testtömeg: 200-300 g) uretán alkalmazásával elaltatunk (1,1 g/kg, S.C.), majd felvágjuk a hasukat és a húgyhólyag tetejébe katétert vezetünk és a katéter egyik végét injekcióstűhöz csatlakoztatjuk. A húgyhólyagba a fecskendőn keresztül állandó sebességgel fiziológiás sóoldatot vezetünk, majd meghatározott intervallumokban folyamatosan vizsgáljuk a vizeletürítést. Ezután fiziológiás sóoldatban oldott vizsgálendő vegyületek (2 mg/kg mennyiségben) adagolunk a femorális vénába, majd az adagolás után vizsgáljuk a vizeletürítést és összehasonlítjuk az adagolás előtti vizelet-ürítéssel a vizsgálendő vegyület húgyhólyag kontrakciójára kifejtett gátló hatás megállapítására. Ezt a gátló hatást az ún. vizeletürítési intervallum aránnyal jellemezzük, amelyet a következőképpen számítunk:

$$\text{vizeletürítési arány} = \frac{\text{maximális vizeletürítési intervallum (perc) 30 perccel a vizsgálendő vegyület adagolása után}}{3 \text{ vizeletürítési intervallum átalaga (perc) a vizsgálendő vegyület adagolása előtt}}$$

Eredmények

A vizeletürítési intervallum arányokat meghatározva a kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze. A felsorolt vegyületek esetében ezen arány értéke minden esetben nagyobb, mint 1,4.

1. táblázat

(I) általános képletű vegyületek				
R^1	$-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$	Y	n	Sók
H	piperidinil	S	2	Oxalát
CH ₃	piperidinil	S	2	Oxalát
H	piperidinil	S	3	Oxalát
H	$-N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	S	2	Hidroklorid
H	$-N \begin{matrix} \nearrow C_2H_5 \\ \searrow C_2H_5 \end{matrix}$	S	2	Oxalát
H	morfolinil	S	2	Hidroklorid
H	$-N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_2- \end{matrix}$	S	2	Hidroklorid
H	piperidinil	O	2	Hidroklorid
H	piperidinil	O	3	Oxalát

2. példa

Duodenális adagolás

Sprague-Dawley nőstény patkányokat (testtömeg: 200-300 g) uretánnal elaltatunk (1,1 g/kg, S.C.), majd 5 %-os vizes mannit-oldatot injekciózunk folyamatosan a femorális vénába 0,06 ml/perc sebességgel és meghatározzuk a vizeletürítési intervallumokat (perc). Ezután vízben oldott vizsgálandó vegyületet adagolunk a duodenumba. Ugyancsak vizsgáljuk az adagolás után a vizeletürítési intervallumot és összehasonlítjuk az adagolás előtt meghatározott intervallumokkal, majd meghatározzuk a gátló aktivitást, amit "vizeletürítési intervallum arány"-ban fejezünk ki, amelyet a következőképpen számolunk.

maximális vizeletürítési intervallum
(perc) 2 órával a vizsgálandó vegyület
adagolása után

vizeletürítési intervallum arány =
$$\frac{\text{maximális vizeletürítési intervallum (perc) 2 órával a vizsgálandó vegyület adagolása után}}{\text{maximális vizeletürítési intervallum (perc) 2 órával a vizsgálandó vegyület adagolása előtt}}$$

Eredmények

A találmány szerinti eljárással nyert 2-fenil-7-(2-piperidino-etil-tio-metil)-benzofurán-oxalát esetében a 30 mg/kg dózisonál 2,7 volt. Az ismert flavoxát-hidroklorid esetében 100 mg/kg dózis esetében ezen arány értéke 1,3.

3. példa

Duodenális adagolás

Sprague-Dawley nőstény patkányokat (200-300 g testtömeg) uretánnal elaltatunk (1,1 g/kg, S.C.), majd a vesében

termelődött vizeletet a kísérlet alatt a testből egy poli-
etilén cső segítségével elvezetjük. A húgyhólyagba szintén
egy polietilén csövet vezetünk, amelynek az egyik végét egy
átalakítóhoz kapcsoljuk, amelynek változásával mérjük a
hólyagon belüli nyomásváltozást. A húgyhólyagot megtöltjük
fiziológiás sóoldattal (0,5 ml), majd fiziológiás sóoldatban
oldott betanekol-kloridot vezetünk folyamatosan 53 $\mu\text{g/kg/perc}$
sebességgel bele. Miután megállapítottuk, hogy a kontrakció
ritmikusán bekövetkezik legalább 30 percen át, desztilláltvíz-
ben oldott vizsgálándó vegyületet adagolunk a duodenumba 0,1
ml/100 g mennyiségben. A vizsgálándó vegyület adagolása után
bekövetkezett kontrakciók számát hasonlítjuk az adagolás előtt-
ti kontrakciók számához, a húgyhólyag kontrakcióját gátló
hatás megállapítására, amelyet "gátlási arány, %" értékben fe-
jezünk ki, amelyet a következőképpen határozzunk meg.

Gátlási arány (%) =

$$1 - \frac{\left. \begin{array}{l} \text{a vizsgálándó vegyület adagolása után 2 órán át 15} \\ \text{percenként mért kontrakciók minimális száma} \end{array} \right\}}{\left. \begin{array}{l} \text{a vizsgálándó vegyület adagolását megelőzően 15} \\ \text{percen át mért kontrakciók száma} \end{array} \right\}} \times 100$$

Eredmények

A találmány szerinti eljárással előállított 2-
-fenil-5-metoxi-7-(2-piperidino-etil-tio-metil)-benzofurán-
-oxalát esetében 30 mg/kg dózisonál a gátlási százalék 67 %
volt, míg az ismert flavoxát-hidroklorid esetében 300 mg/kg
dózisonál ez az érték 28 %.

Vegyület előállítási példák

1. példa

(1) 40 g 2-fenil-benzofurán-7-karbonsavat feloldunk 300 ml tetrahidrofuránban és cseppenként 130 ml tetrahidrofuránban szuszpendált 19,12 g lítium-alumínium-hidridhez adagoljuk jégghűtés mellett, majd 70 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a keverékhez vizet adunk, a fölösleges lítium-alumínium-hidrid, valamint annak komplexének elbontására, az oldhatatlan anyagot leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot etil-acetát/n-hexán elegyből kikristályosítjuk, amikoris 34,4 g 7-hidroxi-metil-2-fenil-benzofuránt nyerünk, mennyisége 91 %, o.p. 117,5-118,5 °C.

(2) 0,65 ml tionil-kloridot elkeverünk 1 g 7-hidroxi-metil-2-fenil-benzofuránból, 0,38 ml piridinből és 8 ml metilén-kloridból álló keverékkel jégghűtés mellett, majd szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. A keveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot n-hexánból kikristályosítjuk, amikoris 7-klór-metil-2-fenil-benzofuránt nyerünk (0,9 g), kitermelés 83 %, o.p. 72-73 °C.

(3) 0,73 g N-(2-merkaptó-etil)-piperidint 0,2 g 60 %-os olajos nátrium-hidridből és 3 ml tetrahidrofuránból álló szuszpenzióhoz adagolunk, majd hozzáadunk 3 ml tetrahid-

rofuránban oldott 1,21 g 7-klór-metil-2-fenil-benzofuránt, és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd 1 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. Ezután lehűtjük, vízzel hígítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot oxalát-sóvá alakítjuk, etanolból átkristályosítjuk, amikor is 1,8 g 2-fenil-7-(2-piperidino-etil-tio-metil)-benzofurán-oxalátot nyerünk, kitermelés 82 %, o.p. 187-188 °C.

2. példa

2,5 g 7-klór-metil-2-benzofuránt elkeverünk 2,5 g tio-karbamiddal, 2 ml vízzel és 38 ml etanollal és visszafolyatás mellett 1,5 órán át melegítjük. Ezután 18 ml vízben oldott 1,73 g nátrium-hidroxidot adagolunk hozzá és a visszafolyatást még 1,5 órán át folytatjuk. Ezután lehűtjük, a keverék pH-értékét 10 %-os kénsav adagolásával 3-ra beállítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot (7-merkaptó-metil-2-fenil-benzofurán) 15 ml etanolban oldjuk, hozzáadunk 100 ml 4,7 %-os kálium-hidroxid-etanol-oldatot és 5,5 g N-(2-klór-etil)-piperidin-hidrokloridot és 60 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk, amikor is 8,43 g 2-fenil-7-(2-piperidino-etil-tio-metil)-benzofuránt nyerünk, kitermelés 83 %, o.p. 64,5-65,5 °C.

A termék hidrokloridsójának o.p.-ja 196-197 °C, etanolból való átkristályosítás után.

3-9. példák

A megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával, az előző 2. példában leírtak szerint a következő 2. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő.

2. táblázat

(I') általános képletű vegyületek					
Példa száma	$-N \begin{matrix} \nearrow R^2 \\ \searrow R^3 \end{matrix}$	n	Só	o.p.	Kitermelés (%)
3	$-N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	2	HCl	189,0-190,5 (izopropanol)	80,2
4	$-N \begin{matrix} \nearrow C_2H_5 \\ \searrow C_2H_5 \end{matrix}$	2	fumarát	100-101,5 (izopropanol)	78,2
5	morfolinil	2	HCl	192,5-194,5 (izopropanol)	73,1
6	pirrolidinil	2	HCl	201-202 (izopropanol)	67,8
7	$-N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_2C_6H_5 \end{matrix}$	2	HCl	156-157 (izopropanol)	77,4
8	$-N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	3	HCl	153-154 (etil-acetát)	73,7
9	morfolinil	3	oxalát	192-194 (metanol)	67

10-14. példák

(1) A megfelelő kiindulási anyagot alkalmazva és az 1-(1) példa szerint eljárva a következő 3. táblázatban összefoglalt vegyületeket állítjuk elő.

3. táblázat

(II/1) általános képletű vegyületek			
R ¹	Ring A	o.p. (°C)	Kitermelés (%)
Cl	fenil	137-138,5	90
CH ₃ O	fenil	149,5-151	94,2
H	4-klór-fenil	139,5-140,5	95
H	4-metil-fenil	117-120	95
H	4-metoxi-fenil	133-134,5	95

(2) A megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva és az 1-(2) példa szerint eljárva a következő 4. táblázatban összefoglalt anyagokat állítjuk elő.

4. táblázat

(II/2) általános képletű vegyületek			
R ¹	Ring A	o.p. (°C)	Kitermelés (%)
Cl	fenil	127-128,5	95
CH ₃ O	fenil	99-102	85,3
H	4-klór-fenil	94- 95,5	97,8
H	4-metil-fenil	93-96	73,2
H	4-metoxi-fenil	155-160	68,1

(3) A megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva és a 2. példában leírtak szerint eljárva a következő 5. táblázatban összefoglalt anyagokat állítjuk elő.

5. táblázat

(I") általános képletű vegyületek					
Példa száma	R ¹	Ring A	Só	o.p. (°C)	Kitermelés (%)
10	Cl	fenil	HCl	170-172 (etanol)	66,6
11	CH ₃ O	fenil	oxalát	153-156 (etanol)	84,7
12	H	4-klór- -fenil	HCl	186,5-188 (etanol)	81,2
13	H	4-metil- -fenil	HCl	205-208 (etanol-éter)	60
14	H	4-metoxi- -fenil	HCl	207-210 (etanol-éter)	65

15. példa

1,57 g 7-hidroxi-metil-2-fenil-benzofuránt feloldunk 10 ml dimetil-szulfoxidban, hozzáadunk 0,57 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet, majd a kapott keveréket 15 percen át keverjük, amikor is 1,35 g N-(2-klór-etil)-piperidin-hidrokloridot adagolunk hozzá és szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. A keveréket ezután vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot

hidroklorid-sóvá alakítjuk, etil-acetátból átkristályosítjuk, amikoris 7-/(2-piperidino-etoxi)-metil/-2-fenil-benzofurán-hidrokloridot nyerünk (1,32 g, 51 %), o.p. 135-136 °C.

16. példa

1,57 g 7-hidroxi-metil-2-fenil-benzofuránt, 0,57 g 60 %-os olajos nátrium-hidridet és 1,47 g N-(3-klór-propil)-piperidin-hidrokloridot a 15. példa szerint reagáltatunk, amikoris 2,09 g 7-/(3-piperidino-propil-oxi)-metil/-2-fenil-benzofurán-oxalátot nyerünk, kitermelés 68 %, o.p. 178,5-179,5 °C, metanolból való átkristályosítás után.

Kiindulási vegyületek előállítása

1. példa

(1) 102 g 5-klór-2-hidroxi-benzoesavat és 166 g hexametilén-tetramint feloldunk trifluor-ecetsavban és egy éjszakán át melegítjük, majd hígított sósavat adagolunk hozzá és a kapott keveréket még tovább melegítjük. Lehűtés után a kiváló csapadékot szűrjük, amikoris 96,9 g 5-klór-3-formil-2-hidroxi-benzoesavat nyerünk, o.p. 218 °C.

(2) 193 g előző pont szerint nyert terméket metanolban oldunk, az oldatot sósavval telítjük, hozzáadagolunk 100 ml tionil-kloridot és a kapott keveréket visszafolyatás mellett melegítjük. Lehűtés után a kiváló csapadékot szűrjük, szárítjuk, amikoris 190 g metil-5-klór-3-formil-2-hidroxi-benzoátot nyerünk, o.p. 132-134 °C.

(3) 3 g előző pont szerinti vegyületet elkeverünk 3,44 g metil-alfa-bróm-fenil-acetáttal, és 8,28 g kálium-karbonáttal és dimetil-formamidban melegítjük. A keveréket

sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot etanolban oldjuk, 4,5 g kálium-hidroxidot adagolunk hozzá, a kapott keveréket visszafolyatás mellett melegítjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyaghoz vizet adagolunk, sósavval megsavanyítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a maradékhoz xilolt és p-toluol-szulfonsavat adagolunk és visszafolyatás mellett melegítjük. A keveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. Ily módon 2,32 g 5-klór-2-fenil-benzofurán-7-karbonsavat nyerünk izopropil-éterből való átkristályosítás után, o.p. 255-258 °C.

2-hidroxi-5-metoxi-benzoésavat (15 g) az előző (1)-(3) pontok szerint kezelünk, amikor is 10,8 g 5-metoxi-2-fenil-benzofurán-7-karbonsavat nyerünk, o.p. 185-187 °C.

(4) 500 mg 10 %-os palládium-szén katalizátort és 1,6 g ammónium-formátot adagolunk 1,46 g, a (3) pont szerinti termékhez, amelyet etilén-glikol-monometil-éterrel és metanolal kevertünk el, majd a kapott keveréket 40-45 °C hőmérsékleten melegítjük. Ezután szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, az oldatot mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, amikor is 1 g 2-fenil-benzofurán-7-karbonsavat nyerünk, o.p. 212-214 °C.

2. példa

(1) 73,2 g metil-5-klór-3-formil-2-hidroxi-benzoátot, 350 ml etilén-glikolt és 129 ml trimetil-klór-szilánt szobahőmérsékleten 2 órán át keverünk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonátból és trimetil-aminből álló keverékbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, amikoris 86 g metil-5-klór-3-(1,3-dioxolán-2-il)-2-hidroxi-benzoátot nyerünk sárga poranyag formájában.

(2) 86 g előző pont szerint nyert vegyületet feloldunk 700 ml metanolban és 50 ml tetrahidrofuránt, 70 ml trietil-amint és 7 g 10 %-os szénhordozós palládium-katalizátort adagolunk hozzá. A keveréket atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük, majd szűrjük, a szűrletet betöményítjük, a visszamaradó anyaghoz 10 %-os sósavat, majd vizet adagolunk és a vizes keveréket etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, a visszamaradó kristályos anyagot elválasztjuk, hideg etanollal mossuk, szárítjuk, amikoris 51,1 g metil-3-formil-2-hidroxi-benzoátot nyerünk, o.p. 82-84 °C.

(3) 2 g előző pont szerint nyert terméket, 3,51 g metil-alfa-bróm-p-klór-fenil-acetátot, 5,55 g kálium-karbonátot és 60 g dimetil-formamidot 70-80 °C hőmérsékleten 15 percen át, majd 100 °C hőmérsékleten 10 percen át melegítünk, majd szűrjük és etil-acetáttal mossuk. A mosófolyadékokat és a szűrletet egyesítjük, vizet adagolunk hozzá, 10 %-os sósavval megsavanyítjuk, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist és az ekstrak-

tumot egyesítjük, vízzel mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot 30 ml etanolban oldjuk, hozzáadagolunk 3,25 g kálium-hidroxidot és 1 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. A keveréket ezután betöményítjük, a maradékhoz vizet adagolunk, a vizes keveréket 10 %-os sósavval megsavanyítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, betöményítjük, 100 ml xilolt és 150 ml p-toluolszulfonsavat adagolunk hozzá és 1 órán át visszafolyatás mellett melegítjük. Ezután lehűtjük, etil-acetátot adagolunk hozzá, vízzel mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, amikor is 1,84 g 2-(4-klór-fenil)-benzofurán-7-karbonsavat nyerünk, o.p. 228-230 °C.

A megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával, a fentiek szerint eljárva a következő vegyületeket állítjuk még elő:

- i) 2-(4-metil-fenil)-benzofurán-7-karbonsav, o.p. 227-229 °C, etil-acetát/n-hexán elegyből átkristályosítva;
- ii) 2-(4-metoxi-fenil)-benzofurán-7-karbonsav, o.p. 249-250,5 °C, tetrahidrofurán/izopropil-éterből átkristályosítva.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű benzofurán-származékok, valamint sóik előállítására - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-
-csoport vagy halogénatom,

R^2 és R^3 közül az egyik jelentése 1-4 szénatomos
alkil-csoport, a másik jelentése 1-4 szénatomos
alkil-csoport vagy fenil-1-4 szénatomos alkil-
-csoport vagy

R^2 és R^3 jelentése együttesen a hozzájuk kapcsolódó
nitrogénatommal hetero-monociklusos csoport,

A jelentése szubsztituált vagy szubsztituátlan
fenilcsoport,

Y jelentése oxigénatom vagy kénatom, és

n jelentése 2 vagy 3 -

a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y

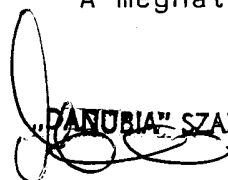
a) egy (II) általános képletű benzofurán vegyületet
- a képletben X^1 jelentése reakcióképes csoport és R^1 és A
jelentése a fenti - egy (III) általános képletű amin-vegyület-
tel - a képletben R^2 , R^3 , Y és n jelentése a fenti - vagy an-
nak sójával reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet - a képlet-
ben R^1 , A és Y jelentése a fenti - egy (V) általános képletű
vegyülettel - a képletben X^2 jelentése reakcióképes csoport
és R^2 , R^3 és n jelentése a fenti - vagy annak sójával reagál-
tatunk, majd

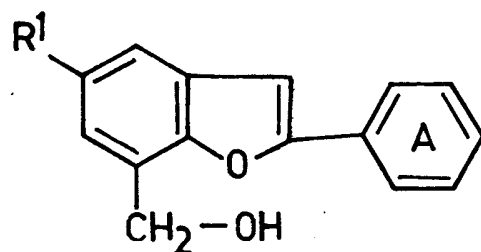
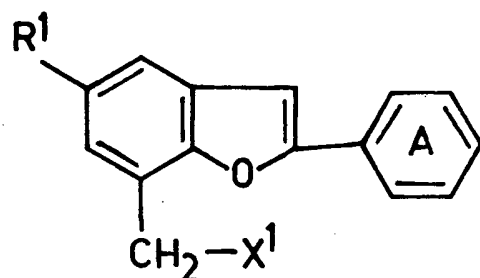
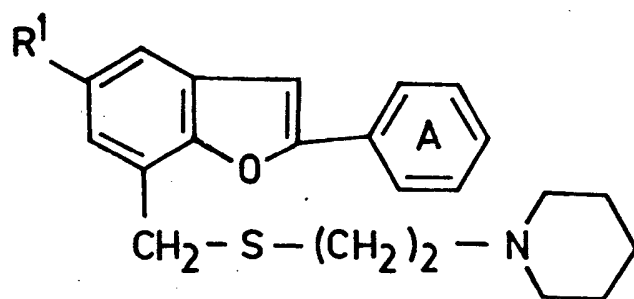
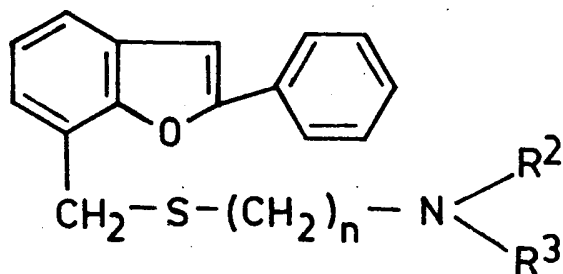
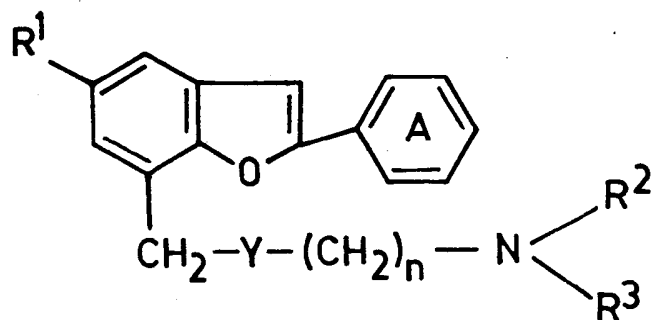
kívánt esetben bármely fentiek szerint nyert (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítunk.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , A, Y és n jelentése az 1. igénypont szerinti - gyógyszerészeti-leg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverünk és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

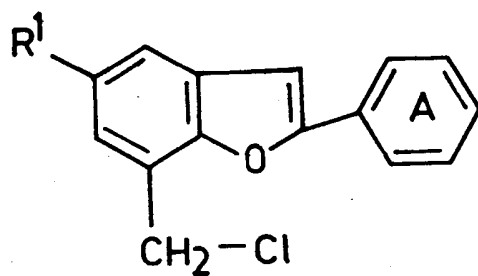
A meghatalmazott:

 **DANUBIAI SZABADALMI IRODA** 

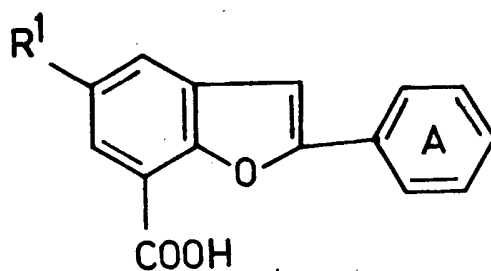
2 lap rajz
Dr. Csabadosné



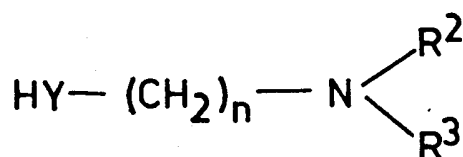
51609--



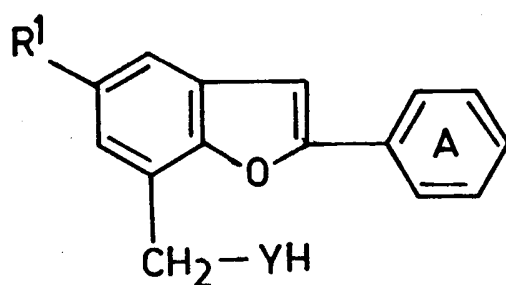
(II/2)



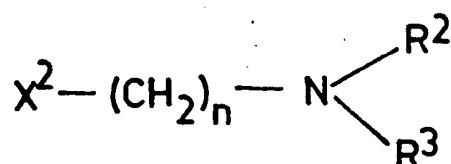
(II/3)



(III)



(IV)



(V)