

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60561

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 26

Zgłoszono: 05. V. 1966 (P 114 422)

Pierwszeństwo: 01. VI. 1965 Szwecja

MKP C 07 d, 63/18

Opublikowano: 20. X. 1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Arne Elof Brändström, Stik Ake Ingemar Carlsson

Właściciel patentu: Aktiebolaget Hässle Apotekare Paul Nordströms Fabriker, Göteborg (Szwecja)

Sposób wytwarzania pochodnych benzotiofenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzotiofenu, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, mających cenne właściwości farmakologiczne.

Stwierdzono, że nowe pochodne benzotiofenu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym lub alkoksylowym o 1—4 atomach węgla, atomem fluoru, chloru lub bromu albo grupą trójfluorometylową, R¹ i R² są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru lub bromu, A oznacza rodnik alkilenowy o 1—4 atomach węgla, R³ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R⁴ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub grupa NR³R⁴ oznacza grupę piperidynową, piperidynową, sześciometylenoiminową, morfolinową, dwumetylomorfolinową lub czterowodoropiridynową, posiadające cenne właściwości farmakologiczne, wytwarza się nieoczekiwanie łatwo w ten sposób, że pochodną benzotiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru, sodu, potasu, rubidu lub grupę trójalkiloaminową, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R³, R⁴ i A mają wyżej podane znacze-

2

nie, a Y oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor lub brom, albo grupę funkcyjonalnie równoważną, taką jak grupa toliilosulfonylowa.

We wzorze 1 podstawnik A oznacza na przykład takie rodniki jak: —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH₂—CH₂—, —CHCH₃—CH₂— lub —CHCH₃CHCH₃—, podstawnik R oznacza na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, n-amylowy, fenylowy, o-tolilowy, m-tolilowy, p-tolilowy, 2,4-dwumetylofenylowy, 2-chloro-4-metylofenylowy, o-metoksyfenylowy, m-metoksyfenylowy, p-metoksyfenylowy, o-etoksyfenylowy, m-etoksyfenylowy, p-etoksyfenylowy, 3,4-metylenodwuoksyfenylowy, p-n-propoksyfenylowy, p-izopropoksyfenylowy, p-n-butoksyfenylowy, o-chlorofenylowy, p-bromofenylowy, o-fluorofenylowy, m-fluorofenylowy, p-fluorofenylowy, o-trójfluorofenylowy, m-trójfluorofenylowy lub p-trójfluorofenylowy. R¹ i R² oznaczają na przykład atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy, n-amylowy, metoksyowy, etoksyowy, n-propoksyowy, izopropoksyowy, n-butoksyowy, atom fluoru, chloru lub bromu, R³ oznacza rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy lub n-amylowy, a R⁴ oznacza na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, izobutylowy lub n-amylowy.

Reakcję związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3 prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, korzystnie z dodatkiem zasadowego środka kondensującego. Jako rozpuszczalnik stosuje się na przykład aceton, dioksan lub sulfotlenek dwumetylu.

Produkty wyjściowe o ogólnym wzorze 4, w którym R, R¹ i R² mają znaczenie podane wyżej, wytwarza się kilkoma sposobami, z których szczególnie korzystne są oparte na reakcjach przedstawionych na schematach 1, 2 i 3. We wzorach występujących w tych schematach symbole R, R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie.

Postępując według schematu 1, podstawiony kwas tiosalicylowy, otrzymany w znany sposób, na przykład w sposób opisany w Organic Syntheses col. tom II, str. 580, przeprowadza się w ω-(2-karboksytioaryloksy)-acetofenon, a następnie w ω-(2-karbometoksytioaryloksy)-acetofenon, który z kolei przeprowadza się w żądany 2-aroilo-3-hydroksybenzotiofen.

Syntezę ω-(2-karboksytioaryloksy)-acetofenonów prowadzi się na przykład w następujący sposób. Mieszaninę 15 g kwasu 2-merkpto-5-metylobenzoesowego, 26 g węglanu potasowego, 22,6 g ω-bromo-p-etoksyacetofenonu i 260 ml acetonu miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 12 godzin, po czym dodaje się wody, otrzymując przezroczysty roztwór. Małe ilości nierozpuszczonej substancji ewentualnie odsąca się, ekstrahuje eterem, wyciąg eterowy łączy z roztworem acetonowym. Otrzymany roztwór zakwasza się, odsąca wydzielony produkt, po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się 18,9 g ω-(4'-metylo-2'-karboksytiofenoksy)-4-etoksyacetofenonu o temperaturze topnienia 153°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się inne ω-(2-karboksytioaryloksy)-acetofenony o ogólnym wzorze 5, w którym znaczenie symboli R⁰, R¹ i R² podano w tablicy 1.

Tablica 1

R ⁰	R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C
4-C(CH ₃) ₃	H	H	190°
4-F	H	H	160°
4-Cl	H	H	166°
4-OCH ₃	H	H	180°
4-OC ₂ H ₅	H	H	166°
H	5-CH ₃	H	174°
4-OC ₂ H ₅	6-CH ₃	H	190°
4-OC ₂ H ₅	4-CH ₃	5-CH ₃	160°
4-OC ₂ H ₅	4-Cl	H	163°
4-OC ₂ H ₅	6-Cl	H	140°
4-OC ₂ H ₅	4-OCH ₃	H	154°

Syntezę ω-(2-karbometoksytioaryloksy)-acetofenonów prowadzi się na przykład w następujący sposób. Do lodowatego roztworu 5,6 g dwuazometanu w 250 ml eteru dodaje się porcjami 29,4 g ω-(4'-metylo-2'-karboksytiofenoksy)-4-etoksyaceto-

fenonu i po zakończeniu dodawania odstawia się mieszaninę na przeciąg 2 godzin, aby ogrzała się do temperatury pokojowej. Następnie odparowuje się eter, a pozostałość przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując 31,2 g produktu o temperaturze topnienia 90°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się inne ω-(2-karbometoksytioaryloksy)-acetofenony o ogólnym wzorze 6, w którym podstawniki R⁰, R¹ i R² mają znaczenie podane w tablicy 2.

Tablica 2

R ⁰	R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C
H-C(CH ₃) ₃	H	H	58°
H-F	H	H	114°
4-Cl	H	H	130°
4-OCH ₃	H	H	136°
4-OC ₂ H ₅	H	H	108°
H	5-CH ₃	H	105°
4-OC ₂ H ₅	6-CH ₃	H	108°
4-OC ₂ H ₅	4-CH ₃	5-CH ₃	107°
4-OC ₂ H ₅	4-Cl	H	102°
4-OC ₂ H ₅	6-Cl	H	66°
4-OC ₂ H ₅	4-OCH ₃	H	120°

Syntezę 2-aroilo-3-hydroksybenzotiofenów prowadzi się na przykład w następujący sposób. 2,5 g sodu rozpuszcza się w 200 ml absolutnego alkoholu i do roztworu dodaje porcjami 31 g ω-(4'-metylo-2'-karbometoksytiofenoksy)-4-etoksyacetofenonu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym wlewa do lodowatej wody i zakwasza kwasem solnym. Wytrącony produkt odsąca się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny metyloetyloketonu i alkoholu. Otrzymuje się 25,5 g jasnożółtego związku o temperaturze topnienia 140°C.

Postępując w analogiczny sposób otrzymuje się inne 1-aroilo-3-hydroksybenzotiofeny o ogólnym wzorze 7, w którym podstawniki R⁰, R¹, R² mają znaczenie podane w tablicy 3.

Tablica 3

R ⁰	R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C
4'-C(CH ₃) ₃	H	H	93°
4'-F	H	H	115°
4'-Cl	H	H	150°
4'-OCH ₃	H	H	112°
4'-OC ₂ H ₅	H	H	140°
H	6-CH ₃	H	105°
4'-OC ₂ H ₅	5-CH ₃	6-CH ₃	177°
4'-OC ₂ H ₅	5-Cl	H	154°
4'-OC ₂ H ₅	7-Cl	H	134°
4'-OC ₂ H ₅	5-OCH ₃	H	150°

Postępując według schematu 2, wyjściowy 3-metoksybenzotiofen, otrzymany z 3-hydroksybenzotiofenu przez metylowanie siarczanem metylu, przeprowadza się w 2-aroilo-3-hydroksybenzotiofen. Proces ten prowadzi się następująco. W trójszyjnej kolbie kulistej o pojemności 500 ml, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i korek, 30 g 3-metoksybenzotiofenu i 35 g chlorku p-etoksybenzoilu rozpuszcza się w 200 ml dwusiarczku węgla. Roztwór ochładza się w kąpieli z lodu i dodaje porcjami 30 g bezwodnego chlorku glinowego. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość traktuje lodem i 100 ml 5 n kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się eterem, warstwę eterową przemywa wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekształca się z metyloetyloketonu, otrzymując 25,2 g związku o temperaturze topnienia 139°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się inne 2-aroilo-3-hydroksybenzotiofeny o wzorze 7, w którym podstawniki R^0 , R^1 i R^2 mają znaczenie podane w tablicy 4.

Tablica 4

R^0	R^1	R^2	Temperatura topnienia °C
H	H	H	119°
4'-F	H	H	116°
4'-Cl	H	H	170°

Jako produkt wyjściowy do procesu prowadzonego według schematu 3 stosuje się kwas tiosalicylowy i traktuje go benzoiloacetonem. Proces ten prowadzi się na przykład w następujący sposób.

20 g kwasu tiosalicylowego dodaje się do 200 ml stężonego kwasu siarkowego i do otrzymanej mieszaniny wkrapla się 24 g benzoiloacetonu. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 50°C w ciągu 1 godziny i następnie wlewa do rozdrobnionego lodu. Otrzymany osad odsącza się, przemywa wodą i przekształca z alkoholu, otrzymując 19 g 2-benzoilo-3-hydroksybenzotiofenu o temperaturze topnienia 116°C.

Związki o wzorze 1 i ich addycyjne sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi mają cenne właściwości lecznicze, a zwłaszcza wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, a także przeciwkaszlowe, miejscowo znieczulające, przeciwskurczowe i przeciwhistaminowe. Ponieważ zaś równocześnie mają stosunkowo słabą toksyczność, przeto mogą być korzystnie stosowane do łagodzenia bólu, stanów zapalnych i gorączkowych i podrażnienia kaszlowego.

W celu wytwarzania preparatów farmaceutycznych do stosowania doustnego, związek o wzorze 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną miesza się ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia ziemniaczana lub kukurydziana, amylopektyna, proszek błaszańca, sproszkowany miąższ cytrusowy, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkami środków zmiękczających poślizg, takich jak sterynian magnezowy lub wapniowy albo poliglikole etylenowe o konsystencji wosków. Z otrzymanej mieszaniny wytwarza się tabletki lub drażetki. Drażetki powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, ewentualnie z dodatkami gumy arabskiej, talku i/lub dwutlenku tytanu, albo odpowiednim lakierem, rozpuszczonym w łatwo lotnych rozpuszczalnikach organicznych.

Do powłok można dodawać barwniki, w celu ułatwienia odróżnienia drażetek o różnej zawartości substancji czynnej. Środki do podawania doustnego wytwarza się też w postaci miękkich kapsułek żelatynowych, na przykład o kształcie perełek lub w postaci kapsułek twardych. Kapsułki miękkie wykonuje się na przykład z mieszaniny żelatyny i gliceryny i wypełnia je mieszaniną substancji czynnej na przykład z poliglikolem etylenowym o konsystencji wosku. Kapsułki twarde zawierają w żelatynowej osłonie granulaty substancji czynnej ze sproszkowanymi nośnikami stałymi, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia ziemniaczana lub kukurydziana, amylopektyna, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkami stearynianu magnezowego lub kwasu stearynowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można też stosować w postaci czopków do podawania doodbytniczego, w postaci syropów i zawiesin do podawania doustnego lub w postaci preparatów do iniekcji. Czopki zawierają substancję czynną i obojętną podstawę tłuszczową lub mają postać żelatynowych kapsułek, zawierających substancję czynną i poliglikol etylenowy o konsystencji wosku. Syropy i zawiesiny stanowią roztwory lub zawiesiny, zawierające od 2 — 20% wagowych substancji czynnej, cukier i mieszaninę etanolu, wody i gliceryny lub glikolu propylenowego, ewentualnie z dodatkami związków zapachowych, sacharyny i/lub karboksymetylocelulozy jako zagęstnika. Preparaty do iniekcji mają postać ampułek zawierających roztwór, korzystnie roztwór wodny, farmaceutycznie dopuszczalnej soli związku wytworzonego sposobem według wynalazku, w stężeniu wynoszącym korzystnie 0,5 — 10% wagowych, ewentualnie z dodatkami odpowiednich, znanych środków stabilizujących i/lub substancji buforowych.

Przytoczone niżej przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku, przy czym przykłady XI — XIV dotyczą otrzymywania typowych preparatów farmaceutycznych zawierających związki wytworzone sposobem według wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 12 g 2-benzoilo-3-hydroksybenzotiofenu, 120 ml acetonu, 19,5 g węglanu potasowego i 7,5 g chlorowodoru chlorku 2-dwumetyloaminoetylu ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, a następnie przesącza i oddestylowuje aceton i lotne zanieczyszczenia pod zmniejszonym ciśnieniem na łaźni z wrzącą wodą. Pozostałość rozpuszcza się w eterze i wytrąca chlorowodorek przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu z octanu etylu otrzymuje się 4,7 g chlorowodoru 2-benzoilo-3-NN-dwumetyloamino-etoksybenzotiofenu o temperaturze topnienia 138°C.

Przykład II. Mieszaninę 8 g 2-(p-etoksybenzoilo)-3-hydroksy-5-metylobenzotiofenu, 200 ml acetonu, 10,6 g węglanu potasowego i 4,8 g chlorowodoru chlorku pirolidynoetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Produkt wyosobnia się w sposób opisany w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 7,0 g chlorowodoru 2-(p-etoksybenzoilo)-3-pirolidynoetoksy-5-metylobenzotiofenu, o temperaturze topnienia 169°C.

Przykład III. Mieszaninę 11 g 2-(p-III-rzęd.-butylobenzoilo)-3-hydroksybenzotiofenu, 110 ml dioksanu, 14,5 g węglanu potasowego i 6,63 g chlorowodoru chlorku pirolidynoetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Produkty wyosobnia się w sposób podany w przykładzie I. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się 7,7 g chlorowodoru 2-(p-III-rzęd.-butylobenzoilo)-3-pirolidynoetoksybenzotiofenu o temperaturze topnienia 162°C.

Przykład IV. W 500 ml kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną miesza się 8,4 g chlorku p-toluenosulfonylu 200 ml acetonu i 5,1 g pirolidynoetanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, po czym chłodzi. Następnie dodaje się 12,5 g 2-(p-etoksybenzoilo)-3-hydroksy-5-metylobenzotiofenu i 16,6 g węglanu potasowego i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12. godzin, po czym mieszaninę ochładza się, przesącza i odparowuje aceton. Pozostałość ekstrahuje się wrzącym eterem, roztwór eterowy odparowuje, a pozostałość rozpuszcza w 200 ml acetonu. Roztwór ten zakwasza się roztworem chlorowodoru w acetonie i przesącza na gorąco. Przesącz zagęszcza się do małej objętości i po ochłodzeniu otrzymuje się chlorowodorek 2-(p-etoksybenzoilo)-3-pirolidynoetoksy-5-metylobenzotiofenu, o temperaturze topnienia 169°C.

Przykład V. Mieszaninę 9 g 2-(p-etoksybenzoilo)-3-hydroksy-5-metylobenzotiofenu, 200 ml acetonu i 10,8 g chlorku 2-pirolidynoetylu ogrzewa

się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Następnie dodaje się 10 g węglanu potasowego i miesza pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku minut. Produkt wyosobnia się w sposób podany w przykładzie II. Produkt otrzymany tym sposobem wymaga szeregu przekrystalizowań z acetonu aby osiągnął temperaturę topnienia 169°C.

Przykład VI. Mieszaninę 12 g 2-benzoilo-3-hydroksybenzotiofenu, 120 ml trójetiloaminy i 7,5 g chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Następnie dodaje się 20 g węglanu potasowego i mieszaninę przesącza się, a pozostałość traktuje jak podano w przykładzie I. Produkt wytworzony w ten sposób wymaga szeregu przekrystalizowań z octanu etylu aby osiągnął temperaturę topnienia 138°C.

Przykład VII. 1,0 g 50% wodoru sodowego rozpuszcza się w 150 ml sulfotlenku metylu, po czym dodaje 12,5 g 2-(p-etoksybenzoilo)-3-hydroksybenzotiofenu i 6,7 g chlorku 2-pirolidynoetylu. Mieszaninę miesza się na łaźni z wrzącą wodą w ciągu 3 godzin, chłodzi i przesącza. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w eterze. Chlorowodorek wytrąca się przez dodanie roztworu chlorowodoru w eterze, a produkt przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymuje się 5 g chlorowodoru 2-(p-etoksybenzoilo)-3-pirolidynoetoksybenzotiofenu o temperaturze topnienia 137–140°C.

Przykład VIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, lecz stosując zamiast węglanu potasowego równoważną ilość węglanu rubidowego, otrzymuje się 7,2 g chlorowodoru 2-(p-etoksybenzoilo)-3-pirolidynoetoksy-5-metylo-benzotiofenu o temperaturze topnienia 169°C.

Przykład IX. Mieszaninę 12 g 2-benzoilo-3-hydroksybenzotiofenu, 120 ml acetonu, 19,5 g węglanu potasowego i 11,5 g bromowodoru bromku β -dwuetyloaminoetylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Otrzymany chlorowodorek 2-benzoilo-3-NN-dwuetyloaminoetoksybenzotiofenu, o temperaturze topnienia 107°C, wyosobnia się w sposób podany w przykładzie I. Otrzymuje się 8,6 g produktu.

Przykład X. Zastępując w przykładzie II aceton taką samą objętością dwumetyloformamidu, otrzymuje się 6 g chlorowodoru 2-(p-etoksybenzoilo)-3-pirolidynoetoksy-5-metylo-benzotiofenu, o temperaturze topnienia 169°C.

W odpowiedni sposób wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym znaczenie symboli A, R, R¹, R² i grupy o wzorze —NR³R⁴ podano w tablicy 5.

Tablica 5

A	R	R ¹	R ²	—NR ³ R ⁴	Ciężar równoważnikowy		Temperatura nia °C
					znaleziono	obliczono	
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 8	H	H	wzór 9	354	361	135°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 8	H	H	wzór 10	388	390	112°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 11	H	H	wzór 12	442	444	162°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 13	H	H	wzór 10	406	408	159°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 13	H	H	wzór 12	407	406	177°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 14	H	H	wzór 10	420	424	187°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 14	H	H	wzór 12	426	422	196°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 14	H	H	wzór 15	435	434	215°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 14	H	H	wzór 16	447	450	144°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 17	H	H	wzór 10	418	420	130°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 17	H	H	wzór 12	414	418	177°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 17	H	H	wzór 15	430	430	190°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 17	H	H	wzór 16	441	446	128°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	H	H	wzór 10	430	434	150°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	H	H	wzór 12	432	432	140°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	H	H	wzór 19	440	446	180°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	H	H	wzór 20	448	448	165°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—CH ₃	H	wzór 10	452	448	187°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—CH ₃	H	wzór 12	448	446	169°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—CH ₃	H	wzór 19	465	460	157°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 8	H	6—CH ₃	wzór 12	401	402	166°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—CH ₃	6—CH ₃	wzór 12	471	460	104°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—Cl	H	wzór 12	459	466	149°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	7—Cl	H	wzór 19	482	480	180°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—OCH ₃	H	wzór 12	469	462	93°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—OCH ₃	H	wzór 20	485	478	121°
—CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₃	H	H	wzór 20	343	342	170°
—CH ₂ —CH ₂ —	—C—(CH ₃) ₃	H	H	wzór 16	364	363	166°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 17	5—Br	H	wzór 16	433	431	174°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—Br	H	wzór 16	511	511	169°
—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂	wzór 18	5—Br	H	wzór 10	529	527	136°
—CH ₂ —CH ₂ —	wzór 18	5—Br	H	wzór 21	560	555	170°

Przykład XI. Poniżej podano skład i sposób otrzymywania preparatu w postaci syropu zawierającego 0,5 g substancji czynnej o wzorze 1 w 100 ml roztworu.

Substancja czynna	0,5 g
sacharyna	0,6 g
cukier	3,0 g
gliceryna	5,0 g
woda destylowana	10,0 g
związki zapachowe	0,1 g
etanol 96% do	100,0 ml

Cukier i sacharynę rozpuszcza się w gorącej wodzie destylowanej. Po ochłodzeniu do roztworu dodaje się resztę wody i wlewa do roztworu substancji czynnej i związków zapachowych w około 65 ml etanolu, po czym dopełnia etanolem do objętości 100 ml.

Jako substancję czynną dla syropu przeciwkaszlowego można stosować na przykład 2-(p-etoksybenzoilo) -3-/β-dwuetyloaminoetoksy/-5-metyloben-

45 -zotiofen lub jedną z jego farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Przykład XII. 250 g substancji czynnej miesza się z 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę nawilża roztworem alkoholowym 10 g kwasu stearynowego i granuluje przez sito. Po wysuszeniu wrabia się 160 g skrobi ziemniaczanej, 200 g talku, 25 g stearynianu magnezowego i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i z mieszaniny wytłacza 10.000 tabletek, przy czym każda tabletkę waży 100 mg i zawiera 25 mg substancji czynnej. Tabletki mogą ewentualnie mieć zaznaczoną linię przełamania, w celu umożliwienia dokładniejszego dawkowania. Jako substancję czynną można stosować 2-/p-etoksybenzoilo/-3-/β-pirolidynoetoksy/-5,6-dwumetylobenzotioden. Tabletki te mają działanie znieczulające.

60 Przy zastosowaniu 2-/p-etoksybenzoilo/-3-/β-pirolidynoetoksy/-5-metoksybenzotiofenu otrzymuje się tabletki przeciwkaszlowe.

Przykład XIII. Granulat wytwarza się z 250 g substancji aktywnej, 175,90 laktozy i roztworu alkoholowego 10 g kwasu stearynowego. Po wysuszeniu granulat miesza się z 56,60 g koloidalnej krzemionki, 165 g talku, 20 g skrobi ziemniaczanej i 2,50 g stearynianu magnezowego i wytłacza na 10.000 drażetek. Drażetki te najpierw powleka się 6 g szelaku, następnie stężonym syropem z 502,28 g krystalicznej sacharozy 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu i suszy. Z otrzymanych drażetek każda waży 120 mg i zawiera 25 mg substancji czynnej, na przykład 1-/p-etoksybenzoilo/-3-/β-pirolidynoetoksy/-5,6-dwumetylobenzotiofenu. Drażetki te służą jako środki znieczulające.

W podobny sposób, stosując 2-/p-etoksybenzoilo/-3-/β-morfolinoetoksy/-benzotiofenu jako substancji czynnej, otrzymuje się drażetki przeciwkaszlowe.

Przykład XIV. 1,0 g 2-/p-etoksybenzoilo/-3-/β-pirolidynoetoksy/-5-metylobenzotiofenu i 0,10 g kwasu askorbinowego rozpuszcza się w wodzie destylowanej do objętości 100 ml. Roztwór ten stosuje się do napełniania ampulek, przy czym każdy 1 mol odpowiada zawartości 10 mg substancji aktywnej. Ampułki te sterylizuje się w zwykły sposób.

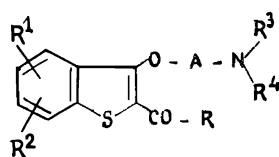
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych benzotiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik

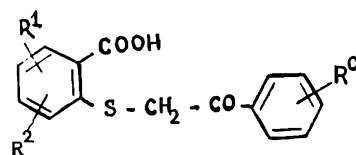
alkilowy o 1—5 atomach węgla lub rodnik fenylowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym lub alkoksylowym o 1—4 atomach węgla, atomem fluoru, chloru lub bromu albo grupą trójfluorometylową, R^1 i R^2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, rodnik alkoksylowy o 1—4 atomach węgla, atom fluoru, chloru lub bromu, A oznacza rodnik alkilenowy o 1—4 atomach węgla, R^3 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R^4 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub grupa NR^3R^4 oznacza grupę pirolidynową, piperidynową, sześciometylenoiminową, morfolinową, dwumetylomorfolinową lub czterowodoropiridynową, ewentualnie w postaci ich dopuszczalnych w lecznictwie addycyjnych soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że pochodną benzotiofenu o ogólnym wzorze 2, w którym R, R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom wodoru, sodu, potasu, rubidu lub grupę trójalkilamoniową, podaje się w środowisku rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 , R^4 i A mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor lub brom, lub grupę funkcjonalnie równoważną, taką jak grupa tolosulfonylowa i otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w jego dopuszczalną w lecznictwie sól addycyjną, poddając go reakcji z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Dokonano dwóch popraw

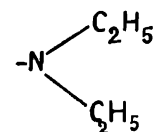




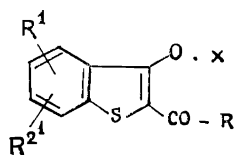
WZÓR 1



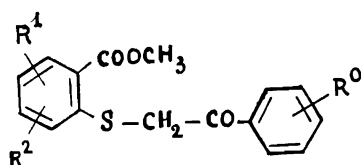
WZÓR 5



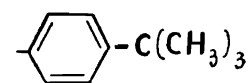
WZÓR 10



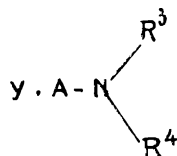
WZÓR 2



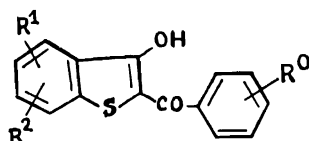
WZÓR 6



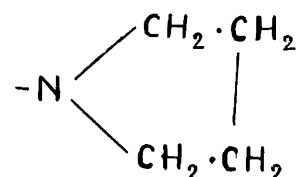
WZÓR 11



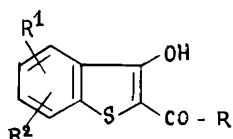
WZÓR 3



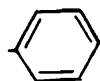
WZÓR 7



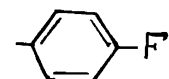
WZÓR 12



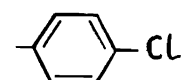
WZÓR 4



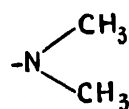
WZÓR 8



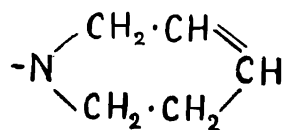
WZÓR 13



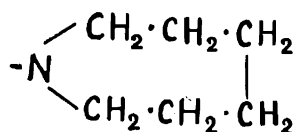
WZÓR 14



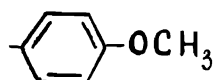
WZÓR 9



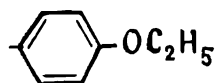
WZÓR 15



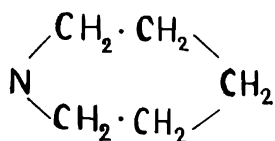
WZÓR 16



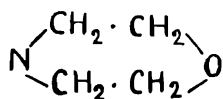
WZÓR 17



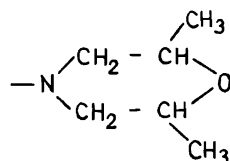
WZÓR 18



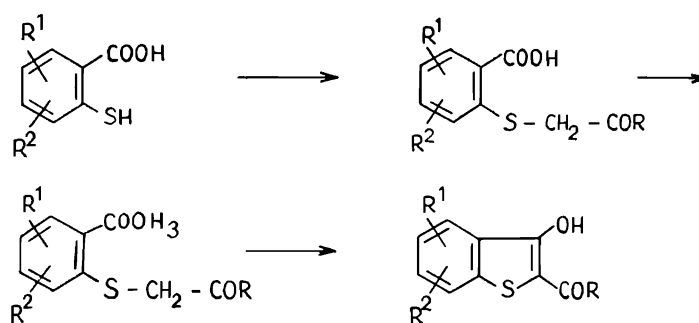
WZÓR 19



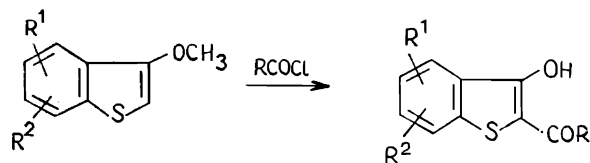
WZÓR 20



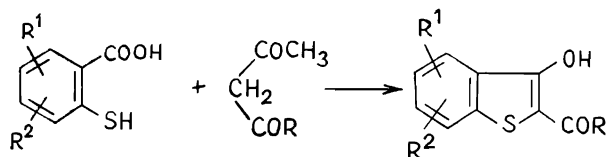
WZÓR 21



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2



SCHEMAT 3