

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 62732 B1

6(51) C 07 D 307/82

C 07 D 405/12



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 100396

(22) Заявено на 04.03.96

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9504460 (32) 06.03.95 33)GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 31.12.96

(45) Отпечатано на 30.06.2000

(46) Публикувано в бюлетин № 6
на 30.06.2000

(56) Информационни източници:
EP 0146243

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
LEVERKUSEN (DE)

(72) Изобретател(и):

Gabriele Braeunlich
Wuppertal

Ruediger Fischer
Koeln

Mazen Es-Sayed
Wuppertal

Rolf Henning
Wachtberg

Michael Sperzel
Karl-Heinz Schlemmer

Ulrich Nielsch
Wuppertal (DE)

Stephen Tudhope
Windsor Berkshire

Graham Sturton
Bray Maidenhead

Trevor S. Abram
Marlow Buckinghamshire

Mary F. Fitzgerald
Begbroke Oxford (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ПРОИЗВОДНИ НА N-(3-БЕНЗОФУРАНИЛ)КАРБАМИДА

(57) Производните могат да се използват като активен компонент в лекарствени средства, по-специално за лечение на остри и хронични възпалителни процеси. Те се получават при взаимодействие на 3-аминозаместени бензофурани с подходящо заместени изотиоцианати или изотиоцианати.

10 претенции

BG 62732 B1

(54) ПРОИЗВОДНИ НА N-(3-БЕНЗОФУРАНИЛ) КАРБАМИДА, МЕТОД ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

Област на техниката

Изобретението се отнася до производни на N-(3-бензофуранил)карбамида, до методи за тяхното получаване и до използването им в лекарствени средства.

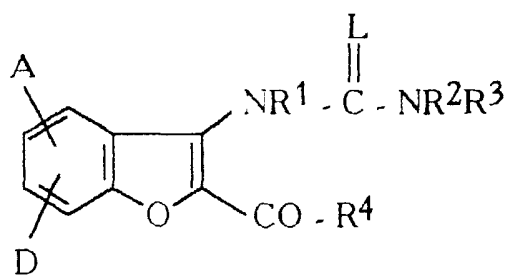
Предшествуващо състояние на техниката

Известно е, че никотинамид динуклеотидфосфат (NADPH) оксидаза на фагоцитите е физиологичен източник на супероксиден анионен радикал и на активни видове кислород, които са негови производни и играят важна роля при защитата срещу патогени. Още повече, и двата вида - както възпалителните (напр. $\text{TNF}\alpha$, IL-1 и IL-6), така и противовъзпалителните цитокини (напр. IL-10) играят главна роля в защитния механизъм на гостоприемника. Неконтролирано продуциране на възпалителни медиатори може да доведе до акутно или хронично възпаление, автоимунни заболявания, увреждане на тъкани, до разрушаване на много органи и до смърт. Освен това е познато, че повишаването на цикличен аденозин монофосфат (сAMP) във фагоцитите, води до инхибиране на продукцията на кислородни радикали и че тази функция на клетките е по-чувствителна от други такива функции, като напр. агрегация или производство на ензими.

В патентна публикация EP 146 243 са описани бензофурановите и бензотиофенови производни с инхибираща липооксидазата активност.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до производни на N-(3-бензофуранил)карбамида с обща формула (I)



в която A и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил или алкоксикарбонил, с до 6 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават халоген, карбоксил, циано, нитро, трифлуорметил, трифлуорометокси или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

в която R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни и означават водород, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, бензил или 5- до 7-членен наситен или ненаситен хетероциклен пръстен с до 3 хетероатома, избрани от N, S и O, към които може да бъде кондензиран фенилов пръстен и който в даден случай е заместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от халоген, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имащ до 6 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 8 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, халоген, карбоксил или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R^5 означава хидроксизащитна група или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с 5- до 7-членен ненаситен хетероциклен пръстен с до 3 хетероатома, избрани от N, S и/или O, който в даден случай е заместен с халоген, циано, нитро или с алкил, с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R^5 означава група с формула SO_2R^{14} ,

в която R^{14} означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, а означава числото 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R^7 означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома,

R^{13} означава арил с 6 до 10 въглеродни атома, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R¹ означава водород, алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, аминоксигенна група или група с формула -CO-R¹⁵,

в която

R¹⁵ означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с халоген, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 6 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси, или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R² и R³ са еднакви или различни и означават водород, циклоалкил, имащ до 6 въглеродни атома, алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, или

означават бензоил или арил с 6 до 10 въглеродни атома, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни заместители, избрани от халоген, циано, нитро, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или арил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R² и R³ заедно с азотен атом образуват 5- до 7-членен наситен хетероциклен пръстен, в даден случай имащ и кислороден атом,

и R⁴ означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от

хидроксил, тиофенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, халоген, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 8 въглеродни атома, или

фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с халоген, или с група с формула $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{18}$, SO_2R^{19} или $-O-SO_2R^{20}$,

в които

R^{16} и R^{17} имат значенията, посочени по-горе за заместителите R^7 и R^8 и са еднакви или различни с последните,

или R^{16} означава водород,

и R^{17} означава ацил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R^{18} означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R^{19} и R^{20} са еднакви или различни и означават алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, бензил или фенил,

както и техните соли.

Производните на N-(3-бензофуранил)карбамида, съгласно изобретението могат да съществуват под формата на техни соли. Главно тук могат да бъдат споменати солите с органични или неорганични бази или с киселини.

Физиологично приемливите соли са предпочитани, съгласно настоящето изобретение. Физиологично приемливите соли на производните на N-(3-бензофуранил)карбамида могат да бъдат метални или амониеви соли на съединенията, съгласно изобретението, които съдържат свободна карбоксилна група. По-специално предпочитани са напр. натриевите, калиевите, магнезиевите и

калциевите соли, а също така и амониеви соли, които са производни с амоняк или с органични амини, като напр. етиламин, ди- или триетиламин, ди- или триетаноламин, дициклохексиламин, диметиламиноетанол, аргинин, лизин или етилендиамин.

Физиологично приемливи соли могат да бъдат също солите на съединенията, съгласно изобретението с неорганични или органични киселини. Предпочитани соли са тези с неорганични киселини, като напр. солна киселина, бромоводородна киселина, фосфорна киселина или сярна киселина, или соли с органични карбоксилни или сулфонови киселини, като напр. оцетна киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, ябълчена киселина, лимонена киселина, винена киселина, етансулфонова киселина, бензенсулфонова киселина, толуенсулфонова киселина или нафталендисулфонова киселина.

Съединенията, съгласно изобретението могат да съществуват в стереоизомерни форми, които се отнасят като предмет към огледалния си образ (енантиомери) или които не се отнасят като предмет към огледалния си образ (диастереомери). Изобретението се отнася до всички форми, както до антиподите, така и до рацемичните форми, също така и до диастереомерните смеси. Рацемичните форми, подобно на диастереомерите, могат да се разделят на отделните съставки по познат начин.

Хетероциклите представляват главно от 5- до 7-членни наситени или ненаситени пръстени, за предпочитане 5- до 6-членни наситени или ненаситени пръстени, които могат да съдържат до 3 кислородни, серни и/или азотни атома като хетероатоми и към които може да бъде кондензиран ароматен пръстен.

Като предпочитани могат да бъдат посочени следните хетероцикли: тиенил, фурил, пиролил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, хинолил, изохинолил, хиназолил, хиноксазолил,

тиазолил, дихидротиазолил, бензотиазолил, изотиазолил, бензизотиазолил, оксазолил, бензоксазолил, изоксазолил, имидазолил, бензимидазолил, индолил, морфолинил, пиролидинил, пиперидил, пиперазинил, оксазолинил или триазолил.

Аминозащитните групи в смисъла на горепосочената дефиниция могат да бъдат представени от следните: бензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 3,5-диметоксибензилоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил, етоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, трет.бутоксикарбонил, алилоксикарбонил, винилоксикарбонил, 2-нитробензилоксикарбонил, 3,4,5-триметоксибензилоксикарбонил, циклохексоксикарбонил, 1,1-диметилетоксикарбонил, адамантилкарбонил, фталоил, 2,2,2-трихлоретоксикарбонил, 2,2,2-трихлор-трет.бутоксикарбонил, ментилоксикарбонил, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, флуоренил-9-метоксикарбонил, формил, ацетил, пропионил, пивалоил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, 2,2,2-трифлуорацетил, 2,2,2-трихлорацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-бромбензоил, 4-нитробензоил, фталимидо, изовалероил или бензилоксиметилен, 4-нитробензил, 2,4-динитробензил или 4-нитрофенил.

Предпочитани съединения с обща формула (I) са тези, в които:

A и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил, хидроксил или алкоксикарбонил, с до 5 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават флуор, хлор, бром, нитро, трифлуорметил или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

в която R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни и означават водород, циклопропил, циклопентил, циклохексил, хинолил, пиридил, имидазолил, 1,3-тиазолил или тиенил, които в даден случай са заместени с еднакви или различаващи се заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, флуор, хлор, бром, йод, карбоксил или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома,

или

R^5 означава бензил, ацетил или тетрахидропиранил, или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 4 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с пиридил, имидазолил, тиенил или фурил, които в даден случай са заместени с флуор, хлор, бром, циано, нитро или с алкил, с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или

R^5 означава група с формула $-SO_2R^{14}$,

в която R^{14} означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, а означава числото 0, 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R^7 означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

R^{13} означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

R^1 означава водород, алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, трет.бутоксикарбонил или група с формула $-CO-R^{15}$,

в която

R^{15} означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, циклопентил, циклохексил, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с флуор, хлор, бром, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 4 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, циклобутил, циклопентил, циклохексил или алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

означават бензоил или фенил, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни

заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, карбоксил, циано, нитро или с алкил, алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

R^2 и R^3 заедно с азотен атом образуват пиролидинилов, пиперидинилов или морфолинилов пръстен,

и R^4 означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от хидроксил, тиофенил, циклопентил, циклохексил, флуор, хлор, бром, йод, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, или

фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с флуор, хлор или бром,

както и техните соли.

Специално предпочитани съединения с формула (I) са тези, в които:

A и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил или алкоксикарбонил, с до 4 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават флуор, хлор, бром, нитро, циано, трифлуорметил, трифлуорметокси или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

в която R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни

и означават водород, циклопропил, циклопентил, циклохексил, хинолил, пиридил, имидазолил, 1,3-тиазолил или тиенил, които в даден случай са заместени с еднакви или различаващи се заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 3 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, флуор, хлор, бром, йод, карбоксил или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

или

R^5 означава бензил, ацетил или тетрахидропиранил, или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 3 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с пиридил, имидазолил или тиенил, или

R^5 означава група с формула $-SO_2R^{14}$,

в която R^{14} означава фенил, трифлуорметил или метил,

a означава числото 0, 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R^7 означава водород, метил или етил,

R^{13} означава фенил, трифлуорметил или метил,

R^1 означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома или група с формула $-CO-R^{15}$,

в която

R^{15} означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, циклопентил, циклохексил, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с флуор, хлор, бром, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 3 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, циклобутил, циклопентил, циклохексил или алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

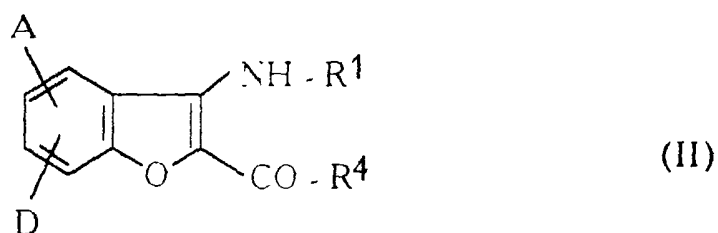
означават бензоил или фенил, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, карбокси, циано, нитро или с алкил, алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

R^2 и R^3 заедно с азотен атом образуват пиролидинилов пръстен,

и R^4 означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от

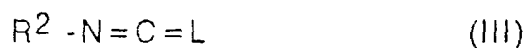
хидроксил, тиофенил, циклопентил, циклохексил, флуор, хлор, бром, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 5 въглеродни атома, или фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с хлор, както и техните соли.

Освен това, съгласно изобретението е създаден метод за получаване на съединения с обща формула (I), характеризиращ се с това, че съединение с обща формула (II)



в която

A, D, R¹ и R⁴ имат посочените по-горе значения взаимодейства със съединение с обща формула (III)



в която L и R² имат посочените по-горе значения,

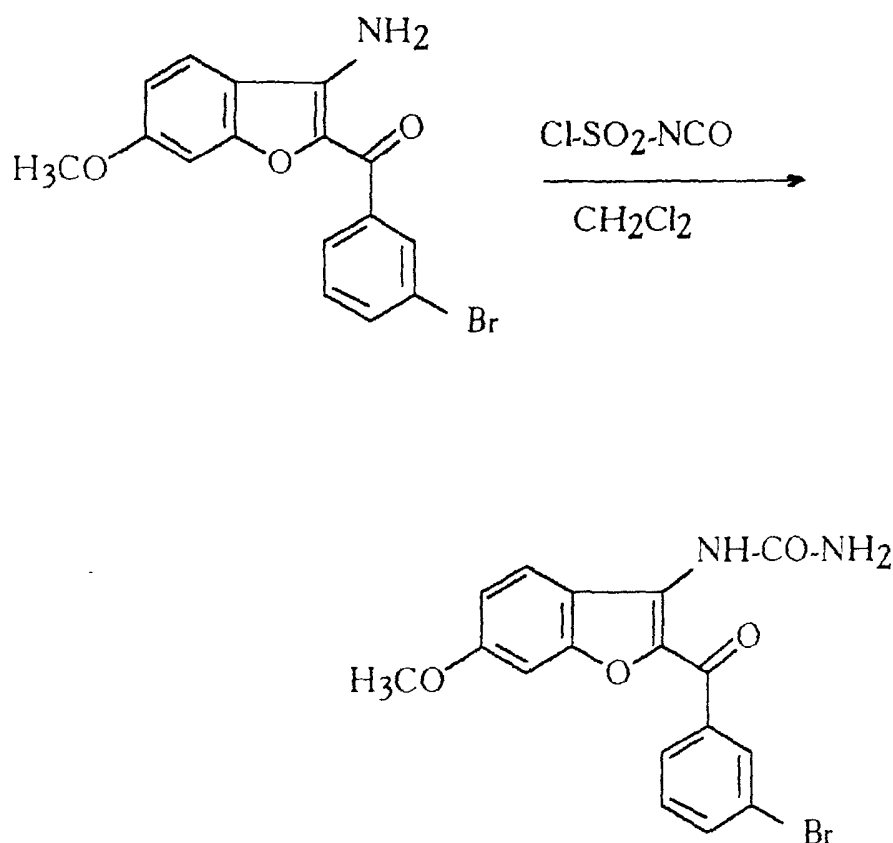
в инертен разтворител, ако е подходящо в присъствие на база и/или в присъствие на помощно средство

и в случай, когато R² и R³ означават водород и L е кислород, съединението с обща формула (II) взаимодейства със съединение с обща формула (IIIa)



в която E означава халоген, за предпочитане хлор,
и в случай, когато R² и R³ означават водород и L е сяра,
съединение с обща формула (II) взаимодейства с NH₄SCN,
и в случай, когато R¹, R² и/или R³ са различни от водород,
амино групите по избор се заместват при използване на познатите
методи.

Методът, съгласно изобретението може да бъде илюстриран
например със следната схема:



Подходящи разтворители са главно търговски достъпните
органични разтворители, които не се променят при условията на
протичане на реакцията. Такива са напр. етери, като диетилетер,
диоксан, тетраhydroфуран, ацетон, диметилсулфоксид, диметил-
формаид или алкохоли, като метанол, етанол, пропанол, или

халогенирани въглеводороди, като дихлорметан, трихлорметан, или тетрахлорметан. Предпочита се дихлорметанът.

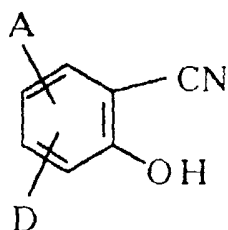
Подходящи бази са обикновено неорганични или органични бази. Те включват за предпочитане метални хидроксида, като напр. натриев хидроксид, натриев бикарбонат или калиев хидроксид, алкалоземни хидроксида, като напр. бариев хидроксид, алкалометални карбонати, като натриев карбонат, калиев карбонат, алкалоземни карбонати, като калциев карбонат, или алкалометални или органични амини (триалкил(C₁-C₆)амини), като триетиламин, или хетероцикли, като 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), или амиди, като натриев амид, литиев бутиламид или бутиллитий, пиридин или метилпиперидин. Възможно е също така като бази да се използват алкални метали, като натрий или неговите хидриди, като натриев хидрид. Предпочитани бази са калиев карбонат, триетиламин, натриев бикарбонат и натриев хидроксид.

Методът се провежда обикновено при температури в граници от -30°C до +100°C, за предпочитане от -10°C до +50°C.

Обикновено методът се провежда при нормално налягане. Обаче е възможно също той да се проведе при повишено налягане или при понижено налягане (напр. в граници от 0.5 до 5 бара).

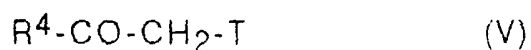
Базата се използва в количество от 1 мол до 10 мола, за предпочитане от 1.0 до 4 мола, спрямо 1 мол от съединението с формула (III) или (IIIa).

Съединенията с обща формула (II) са нови и се получават, като първоначално съединение с обща формула (IV)



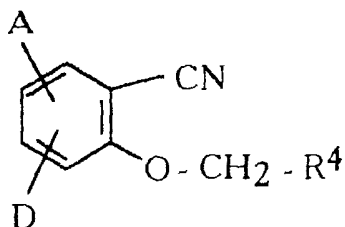
(IV)

в която А и D имат посочените по-горе значения,
взаимодейства със съединение с обща формула (V)



в която R^4 има посочените по-горе значения и
Т означава типична напускаща (отцепваща се) група, като
напр. хлор, бром, йод, тозилат или мезилат, но е за предпочитане
бром,

при което се получава съединение с обща формула (VI)



(VI)

в която А, D и R^4 имат посочените по-горе значения,
в един от споменатите по-горе разтворители и бази, за
предпочитане триетиламин и диметилформаид,
което в един следващ и последен етап взаимодейства с
натриев етоксид в етанол.

Методът се провежда обикновено при температура в граници
от +10°C до +150°C, за предпочитане от +30°C до +80°C.

Обикновено методът се провежда при нормално налягане.
Обаче е възможно също той да се проведе при повишено налягане
или при понижено налягане (напр. в граници от 0.5 до 5 бара).

Съединенията с общи формули (III), (IIIa), (IV), (V) и (VI) са познати, но в някои случаи са нови и могат да се получат по познати методи.

Изненадващо е установено, че съединенията с обща формула (I) инхибират образуването на кислороден радикал, също така и продукцията на туморен некрозис фактор (TNF α), но от друга страна засилват освобождаването на интерлевкин (IL-10). Тези съединения повишават целуларния цикличен AMP вероятно чрез инхибиране на фагоцитната фосфодиестеразна активност.

Съединенията, съгласно изобретението инхибират специфично продукцията на супероксиди чрез полиморфонуклеарни левкоцити (PMN). Освен това тези съединения инхибират освобождаването на TNF α и засилват продукцията на IL-10 в човешки моноцити, в отговор на различни стимули, включително бактериални липополизахариди (LPS), комплемент-опсонизиран зимозан (ZymC3b) и IL-1 β .

Описаните ефекти вероятно посредничат за повишаване на целуларния цикличен AMP, вероятно благодарение на инхибирането на фосфодиестеразата от тип IV, причиняваща неговото разграждане.

Поради това, съединенията, съгласно изобретението могат да се използват в лекарствени средства за третиране на акутни и хронични възпалителни процеси.

Съединенията, съгласно изобретението са подходящи с предпочитание за лечение или профилактика на акутни и хронични възпаления и автоимунни заболявания, като емфизем, алвеолит, белодробен колапс, всички видове астма, хронично обструктивно заболяване на белите дробове (COPD), респираторен синдром на недостатъчност при възрастни (ARDS), бронхит, артериосклероза, артроза, възпаления в стомашно-чревния тракт, ревматоиден

артрит на миокарда, сепсис, септичен шок, артрит, ревматоиден спондилит и остеоартрит, грам негативен сепсис, синдром на токсичен шок, синдром на остър респираторен дистрес, болест на костната резорбция, нарушения в реперфузията, реакция на отхвърляне на трансплантата от гостоприемника, алогографтско отхвърляне на трансплантата при малария, миалгия, вирус на човешка имунна недостатъчност (HIV), СПИН, кахексия, заболяване на Spong's, язвен колит, пирезис, систематична лупус еритематозус, множествена склероза, захарен диабет - тип I, псориазис, заболяване на Bchet, анафилактичен пурпурен нефрит, хроничен гломерулонефрит, възпалителни чревни заболявания и левкемия. Освен това съединенията, съгласно изобретението са подходящи за намаляване на уврежданията на инфарктни тъкани след реоксигенация. В този случай има предимство едновременното приложение на алопуринол за инхибиране на ксантиноксидаза. Може да се използва също комбинирана терапия със супероксидна дисмутаза.

Примери за изпълнение на изобретението

Описание на опитите

1. Приготвяне на човешки полиморфонуклеарни левкоцити (PMN)

От здрави субекти се взема кръв венозно и неутрофилите се пречистват чрез утаяване с декстран и ресуспендиране в буферизирана среда.

Инхибиране на FMLP-стимулирано продуциране на супероксидни радикали. Неутрофилите ($2.5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$) се смесват с цитохром С (1.2 mg/ml) в гнездата на плоча за микротитруване. Прибавят се съединения, съгласно изобретението, разтворени в диметилсулфоксид (DMSO). Концентрацията на съединенията е в граници от 2.5 nM до 10 μM , докато количеството на

диметилсулфооксида е 0.1 % (обем/обем) във всяко от гнездата. След прибавяне на цитохалазин b ($5 \mu\text{g} \times \text{ml}^{-1}$) плочата се оставя за инкубиране в продължение на 5 min при 37°C . Неутрофилите се стимулират чрез прибавяне на 4×10^{-8} M FMLP и супероксидната продукция се измерва чрез редуцията на цитохром C от супероксидна инхибирана дисмутаза, като се отчита оптичната плътност OD_{550} на микротитърната плоча, при използване на спектрофотометър Thermomax. Първоначалните стойности се изчисляват при използване на Softmax програма за кинетично изчисление. Контролните гнезда съдържат 200 единици супероксидна дисмутаза.

Инхибирането на супероксидната продукция се изчислява както следва:

$$\frac{[1 - ((R_x - R_b))]}{((R_o - R_b))} \cdot 100$$

R_x = стойност на гнездата, съдържащи съединения, съгласно изобретението

R_o = стойност в контролните гнезда

R_b = стойност в съдържащите супероксидна дисмутаза контролни гнезда.

Съединенията, съгласно изобретението имат IC_{50} стойности в граници от $0.07 \mu\text{M}$ - $10 \mu\text{M}$.

3. Измерване на концентрацията на цикличен AMP на полиморфонуклеарни левкоцити.

Съединенията, съгласно изобретението се инкубират с 3.7×10^6 полиморфонуклеарни левкоцити в продължение на 5 min при 37°C , преди да се добави 4×10^{-8} M FMLP. След 6 минути протеинът се утаява чрез добавяне на 1 % обем/обем концентрирана солна

киселина в 96 % обем/обем етанол, съдържащ 0.1 mM етилендиаминтетраоцетна киселина (EDTA). След центрофугиране етанолният екстракт се изпарява до сухо под азотна атмосфера и се суспендира в 50 mM Трис/HCl с pH 7.4, съдържащ 4 mM EDTA. Концентрацията на цикличен AMP в екстракта се определя по метода на Amersham International plc. за цикличен AMP свързващ протеин. Концентрацията на цикличен AMP се изразява като проценти от носителя, съдържащ инкубираните контроли.

Съединенията повишават нивото на цикличния AMP при концентрация 1 μ M на съединението с 0-400 % спрямо контролните стойности.

4. Опит с PMN фосфодиестераза

Той се осъществява като отделна фракция от човешки полиморфонуклеарни левкоцити се обработва по същество по начина, описан от Souness and Scott (Biochem. J. 291, 389-395, 1993). Отделните фракции се обработват с натриев ванадат/глутатион, както е описано от авторите, за да се изрази дискретното стереоспецифично място във фосфодиестеразния ензим. Съединенията, съгласно изобретението имат IC₅₀ стойност в граници от 0.001 μ M до 10 μ M.

5. Опит с човешка фосфодиестераза в тромбоцити

Този опит се провежда по същество по начина, описан от Schmidt et al (Biochem. Pharmacol. 42, 153-162, 1991), с изключение на това, че хомогенатът се обработва с ванадат/глутатион, както е описано по-горе. Съединенията, съгласно изобретението имат IC₅₀ стойности, по-големи от 100 μ M.

6. Опит за свързване към ролипрам-свързващо място в мозъчни мембрани на плъхове

Опитът се провежда по същество, както е описано от Schneider et al. (Eur. J. Pharmacol. 127, 105-115, 1986). Съединенията,

съгласно изобретението показват IC_{50} стойности в граници от 0.01 μM до 10 μM .

7. Приготвяне на човешки моноцити

Взема се кръв от нормални донори. Моноцитите се изолират от периферна кръв чрез плътностно центрофугиране, последвано от центрофужно утаяване.

8. Индуцирано с ендотоксин отделяне на TNF (тумор некрозис фактор)

Моноцити ($1 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$) се стимулират с LPS ($2 \mu\text{g ml}^{-1}$) и се инкубират заедно със съединенията при различни концентрации (10^{-4} до $10 \mu\text{g ml}^{-1}$). Съединенията се разтварят в диметилсулфоксид/медиум (2 % обем/обем). Клетките се инкубират в RPMI-1640 медиум с добавка от глутамин/FCS при 37°C във влажна атмосфера със съдържание на 5 % CO_2 . След 18 до 24 часа се определя TNF в супернатанта чрез специфичния ELISA (medgenix) тест за човешки TNF. Контролите не се стимулират и моноцитите се стимулират с LPS без прибавяне на съединения. Съединенията от примери 2, 13 и 16 индуцират инхибиране на LPS стимулирана TNF активност в човешки моноцити (IC_{50} : 10^{-3} до $1 \mu\text{g ml}^{-1}$).

9. Индуцирана с ендотоксин шокова смъртност при мишки

Мишки от вида B6D2F1 (10 броя) се активират с галактозамин (600 mg/kg) и в тях се предизвиква шок и смърт чрез LPS ($0.01 \mu\text{g}$ на мишка). Съединенията се прилагат интравенозно 1 час преди третирането с LPS. Като контроли се използват мишки, третирани с LPS без съединение, съгласно изобретението. Мишките умират от 8 до 24 часа след третирането с LPS. Съединенията от примери 2, 13 и 16 намаляват индуцираната с ендотоксин смъртност с около 70 до 100 % в дози от 3 до 30 mg/kg .

Предизвиканата с галактозамин/LPS смъртност се понижава.

10. Стимулиране на човешки моноцити и определяне на нивата на цитокини

Човешки моноцити (2×10^5 в 1 ml) се стимулират с 100 ng/ml LPS, 0.8 mg/ml zymC3b или 10 ng/ml IL-1 β в присъствие на тестовите съединения. Крайната концентрация на диметилсулфоксид се задържа 0.1 % обем/обем. Клетките се инкубират в продължение на една нощ при 37°C във влажна атмосфера със съдържание на 5 % CO₂. Супернатантите се отделят и се съхраняват при -70°C. Концентрацията на TNF α се измерва чрез теста ELISA, като се използва A6 анти-TNF моноклонално антитяло (Miles), като първично антитяло. Вторичното антитяло е поликлонално анти-TNF α антитяло IP300 (Genzyme) и определеното антитяло е поликлонален конюгат на анти-заешки IgG и алкална фосфатаза (Sigma). IL-10 се определя чрез теста ELISA (Biosource). Съединението от пример 2 инхибира LPS и IL-1 β индуцирана продукция на TNF α при IC₅₀ от 1-2 μ M, докато zymC3b индуцирана продукция на TNF α се инхибира приблизително до 50 % при 10 μ M. Съединението от пример 2 също така потенцира освобождаването на IL-10, без само по себе си да стимулира продукцията на IL-10. Наблюдава се приблизително 3-4кратно повишаване на продукцията на IL-10 при 10 μ M.

Новите активни съединения могат да се превърнат по познат начин в форми за приложение, като таблетки, таблетки с покритие, дражета, гранулати, аерозоли, сиропи, емулсии, суспензии и разтвори, при използване на инертни нетоксични фармацевтично приемливи носители или разтворители. В тази връзка, терапевтично активните съединения могат да се съдържат във всяка от формите за приложение в концентрация от около 0.5 до 90 тегл. % спрямо общата смес, т.е. в количество, което е достатъчно, за да се постигне необходимата доза.

Формите за приложение се получават напр. чрез разреждане на активното вещество с разтворители и/или носители, ако е подходящо при използване на емулгатори и/или диспергиращи сродства, където напр. при използване на вода като разтворител могат да бъдат използвани при необходимост спомагателни разтворители.

Приложението се осъществява по познат начин, за предпочитане орално или парентерално, по-специално парлингуално или интравенозно.

В случай на парентерално приложение разтворите на активните вещества могат да се приготвят при използване на подходящи течни носители.

Общо взето се осигуряват за предпочитане форми за интравенозно приложение, които съдържат около 0.001 до 10 mg/kg, за предпочитане около 0.01 до 5 mg/kg телесно тегло, за да се постигне ефективен резултат, и при орално приложение формите за дозиране съдържат около 0.01 до 25 mg/kg, за предпочитане 0.1 до 10 mg/kg телесно тегло.

Въпреки това, може да бъде необходимо отклонение от посочените количества, в зависимост от телесното тегло, или от вида на начина за приложение, от индивидуалното понасяне на медикамента, от начина на неговото изготвяне и от времето или интервалите, в които се прилага. Така че, в някои случаи може да е достатъчно лечението с по-малки от посочените по-горе количества, докато в други случаи трябва да се надмине горната граница, посочена по-горе. В случай на приложение на относително големи количества е за препоръчване те да се разделят на няколко индивидуални дози в рамките на деня.

Разтворители

I - петролев етер:етилацетат = 1:1

II - петролев етер:етилацетат = 5:1

III - петролев етер:етилацетат = 5:2

IV - етилацетат

V - дихлорметан:метанол = 5:1

VI - дихлорметан

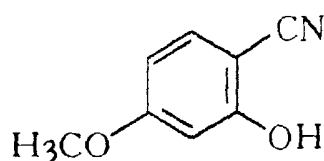
VII - циклохексан:етилацетат = 3:1

VIII - дихлорметан:метанол = 50:1

Исходни съединения

Пример I

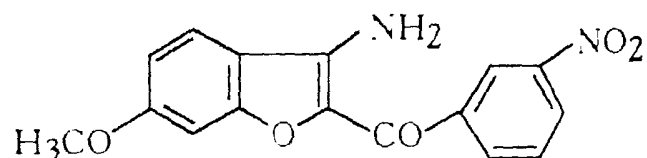
2-Хидрокси-4-метоксибензонитрил



2-Хидрокси-4-метоксибензалдехид (55 g, 0.36 mol),
хидроксиламин хидрохлорид (30 g, 0.43 mol) и натриев формиат
(34 g, 0.5 mol) се кипят под обратен хладник в мравчена киселина
(200 ml, 98-100 %) в продължение на час и 25 минути. След това
разтворът бързо се охлажда в ледена баня при разбъркване в
продължение на 30 минути. Получената утайка се отделя чрез
филтриране и добре се промива с вода. След сушене в ексикатор
под вакуум се получава съединението, посочено в заглавието (45
g, 0.3 mol, 84 % добив) във вид на бриковочервено твърдо
вещество, т.т. 169-171°C, Rf (етилацетат) = 0.43.

Пример II

(3-Амино-6-метокси-бензофуран-2-ил)-(3-нитрофенил)метанон



Еквивалентни количества, 5 g (33.5 mmol) 2-хидрокси-4-метоксибензонитрил и 8.2 g (33.5 mol) от ω -бромо-3-нитроацетофенон се разтварят в 30 ml диметилформаид и се прибавя 4.6 ml триетиламин. Сместа се нагрява до 75°C в продължение на 90 минути, реакцията се прекъсва чрез прибавяне на вода и реакционната смес се екстрахира 3 пъти с дихлорметан. Разтворителят се отдестилира във вакуум и полученият остатък се суши в продължение на една нощ. Суровият продукт се нагрява при кипене под обратен хладник в смес от 150 mg натрий в 50 ml етанол в продължение на 90 минути. След охлаждане до стайна температура разтворителят се отдестилира, остатъкът се разтваря във вода и се екстрахира три пъти с етилацетат. Органичният слой се суши над натриев сулфат, концентрира се във вакуум и остатъкът след това се пречиства чрез хроматография (силикагел 60).

Добив: 9.6 g (92 %).

Rf: 0.18 (III).

Точка на топене: 214°C.

Съединенията, посочени в Таблицы I до V по-долу, се получават по аналогия на метода, описан в Пример I. Добивът е изразен като % от теоретичния.

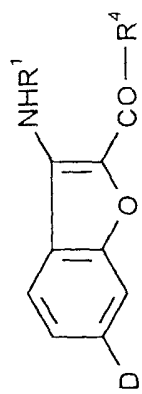


Таблица I

Ex.-No.	D	R ¹	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f *
III	-OCH ₃	-CO-CH ₃		202	100	0,39 (V)
IV	-OCH ₃	H		166	57	0,73 (V)
V	-OCH ₃	-CO-CO ₂ CH ₃		190	34	0,43 (VI)
VI	-OCH ₃	-CO ₂ CH ₃		107	9	63 (VI)
VII	-OCH ₃	-CO-CO ₂ H		166	32	0,09 (V)

Таблица I (продължение)

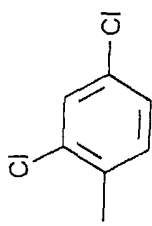
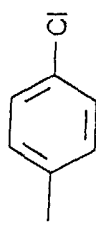
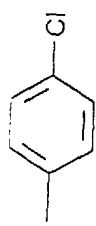
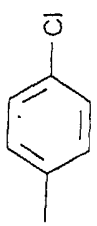
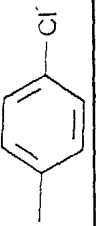
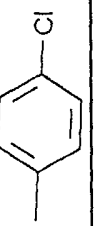
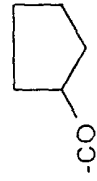
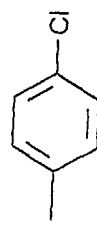
Ex.-No.	D	R ^I	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f *
VIII	-OCH ₃	-CH ₃		119-121	30	0,62 (IV)
IX	-OCH ₃	-CO-CO ₂ C ₂ H ₅		159	70	0,53 (VI)
X	-OCH ₃	-CO-CO ₂ H		160	87	0,07 (V)
XI	-OCH ₃	H		183	99	0,69 (V)
XII	-OCH ₃	-CO-CH ₃		179	70	0,87 (V)
XIII	-OCH ₃	-CO-(CH ₂) ₂ -CH ₃		131,5	60	0,57 (V)
XIV	-OCH ₃	 -CO		124,5	54	0,62 (VI)

Таблица I (продължение)

Ex.-No.	D	R ¹	R ⁴	T. T. (°C)	Добив %	R _f *
XV	-OCH ₃			238	41	0,43 (VI)
XVI	-OCH ₃			202	50	0,41 (VI)
XVII	-OCH ₃			308	11	0,32 (V)
XVIII	-OCH ₃			279	45	0,37 (V)
XIX	-OCH ₃			206	72	0,59 (VI)
XX	-OCH ₃			177	80	0,58 (VI)

Таблица I (продолжение)

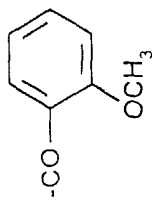
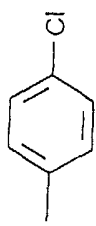
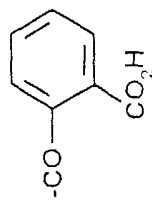
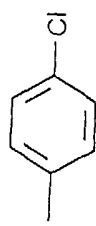
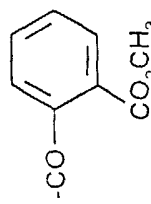
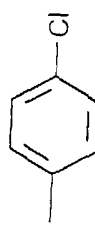
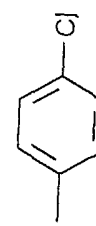
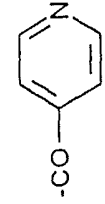
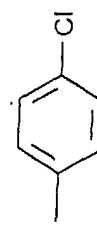
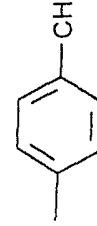
Ex.-No.	D	R ¹	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f *
XXI	-OCH ₃			155 (разл.)	74	0,1 (VI)
XXII	-OCH ₃			163	72	0,44 (VI)
XXIII	-OCH ₃			139	44	0,44 (V)
XXIV	-OCH ₃	-CO-(CH ₂) ₃ -Br		177	84	0,64 (VI)
XXV	-OCH ₃			230	64	0,77 (V)
XXVI	-OCH ₃	H		238	91	0,66 (IV)

Таблица I (продължение)

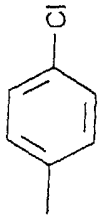
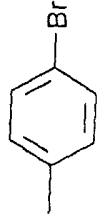

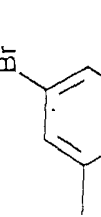
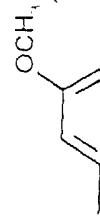
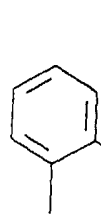
Ex.-No.	D	R ^I	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f *
XXVII	-OCH ₃	-CO-CH ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅		129	16	0,92 (V)
XXVIII	-OCH ₃	H		122	82	0,62 (IV)
XXIX	-OCH ₃	H		149-151	56	0,64 (IV)
XXX	-OCH ₃	H		135	30	0,6 (I)
XXXI	-OCH ₃	H		123	89	0,7 (I)
XXXII	-OCH ₃	H		136	41	0,8 (I)

Таблица I (продължение)

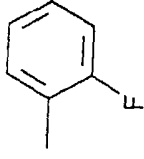
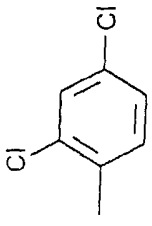
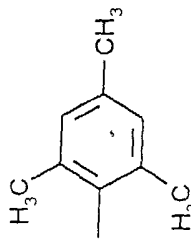
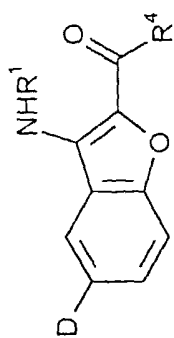
Ex.-No.	D	R ¹	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f [*]
XXXIII	-OCH ₃	H		137	47	0,3 (III)
XXXIV	-OH	H			19	0,56 (IV)
XXXV	-OCH ₃	H		214	90	0,67 (IV)

Таблица II



Ex.-No.	D	R¹	R⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f *
XXXVI	OCH ₃	H		90	90	0,1 (VI)
XXXVII	OCH ₃	H		155	62	0,4 (VI)
XXXVIII	OCH ₃	H		170	КОЛИЧ*	0,6 (VI)
XXXIX	OCH ₃	H		220	9	0,65 (VI)
XL	OCH ₃	H		258	63	0,33 (I)

Таблица II (продължение)

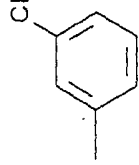
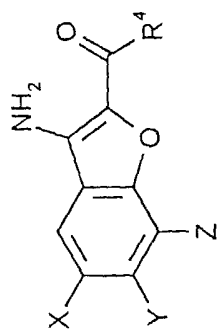
Ex.-No.	D	R ^I	R ^I	R ^I	Т.т.(°C)	Добив %	R _f *
XLI	OCH ₃	H			130	61	0,4 (I)

Таблица III



Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
XLII	H	COCH ₃	H		209	19	0.72 (V)
XLIII	H	COCH ₃	H		198	37	0.7 (V)
XLIV	H	 NH ₂ SO ₂	H		223	25	0.71 (V)
XLV	H	COOCH ₃	H		253	30	0.72 (V)

Таблица III (продължение)

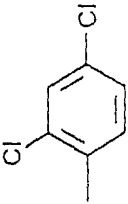
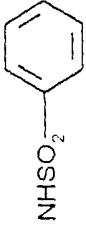
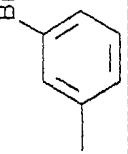
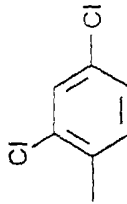
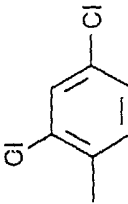
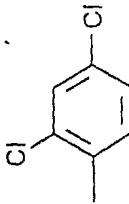
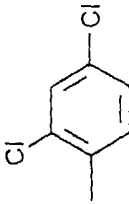
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f
XLVI	H	COOCH ₃	H		258	51	0.70 (V)
XLVII	H	 NHSO ₂	H		210	72	0.67 (V)
XLVIII	II	CF ₃	H				
XLIX	H	CN	H				
L	H	NO ₂	H				
LI	H	CH ₃	H				

Таблица III (продължение)

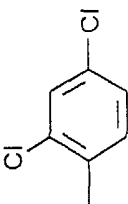
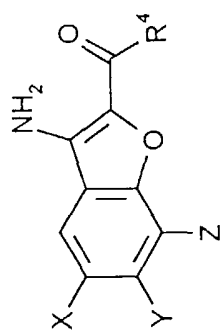
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
LII	H	OCH ₃	H	 <chem>Cc1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem>			

Таблица IV



Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
LIII	H	H	OCH ₃		210	57	0.4 (III)
LIV	H	H	OCH ₃		157	41	0.44 (III)
LV	OCH ₃	H	H		147	69	0.78 (V)

Таблица IV (продължение)

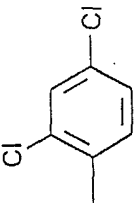
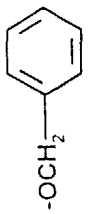
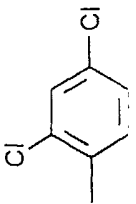
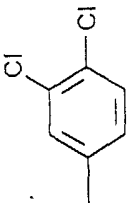
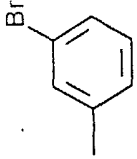
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f
LVI	Cl	OCH ₃	H		214	62	0.4 (V)
LVII	H		H		150	46	0.5 (V)
LVIII	OCH ₃	H	H		178	68	0.7 (V)
LIX	OCH ₃	H	H		125	39	0.78 (V)

Таблица IV (продължение)

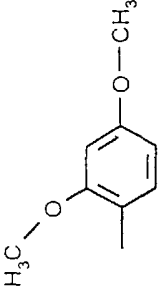
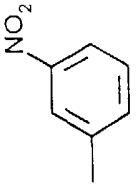
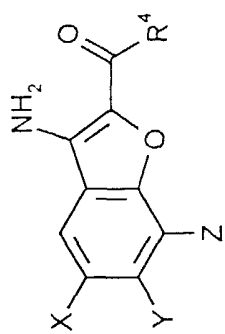
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
LX	OCH ₃	H	H		127	59.4	0.65 (V)
LXI	OCH ₃	H	H		171	47	0.83 (V)

Таблица V



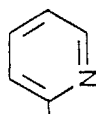
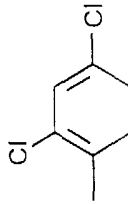
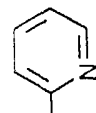
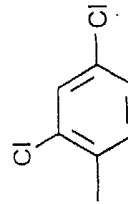
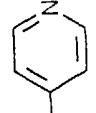
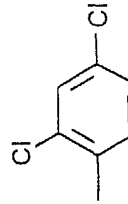
Ex.-No.	X	Y	Z	R	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
LXII	II	-OCH ₂ - 	H				
LXIII	-OCH ₂ - 	II	II				
LXIV	-OCH ₂ - 	H	H				

Таблица V (продължение)

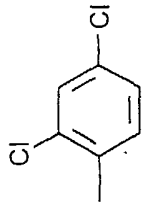
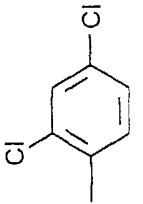
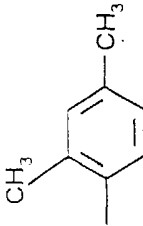
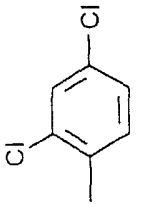
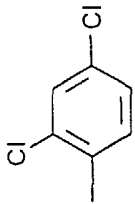
Ex.-No.	X	Y	Z	R	T. T. (°C)	Добив %	R _f
LXV	H	OCF ₃	H				
LXVI	H	NH ₂	H				
LXVII	H	OCH ₃	H		155	18	0.5 (III)
LXVIII	H	CONH ₂	H				

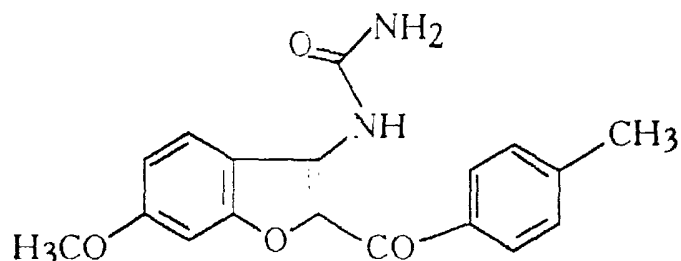
Таблица V (продължение)

Ex.-No.	X	Y	Z	R	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
LXIX	H	OC ₂ H ₄ OH	H				

Примери за получаване на крайните продукти

Пример 1

N-(3-(6-метокси-2-(4-метилбензоил)бензофуранил)карбамид



Към разтвор на 1 g (3.55 mmol) от съединението от пример II в дихлорметан (20 ml), охладен до 0°C, се прибавя на капки в продължение на 30 минути хлорсулфонилоцианат (0.55 g, 3.99 mmol) в дихлорметан (10 ml), след което реакционната смес се затопля до стайна температура и се бърка още 4 часа. Прибавя се вода (20 ml) и реакционната смес се бърка в продължение на една нощ. Дихлорметанът се отстранява във вакуум и остатъкът се обработва с етилацетат, промива се с наситен воден разтвор на натриев хлорид, отделя се и се суши над магнезиев сулфат. След изпаряване се получава твърдо вещество, което се обработва с пентан до получаване на съединението, посочено в заглавието, във вид на жълто твърдо вещество (1 g; 3.1 mmol; 87 %), т.т. 258-260°C, Rf (CH₃OH:CH₂Cl₂=1:1) = 0.82.

Съединенията, посочени на Таблица 1, се получават по аналогичен на описания в Пример 1 метод. Добивът е изчислен като % от теоретичния.

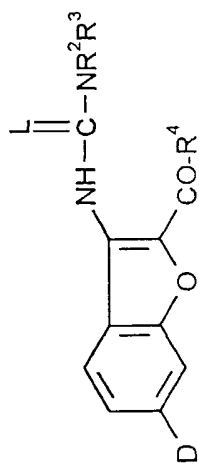


Таблица 1

Ex.-No.	D	L	R ²	R ³	R ⁴	Добив %	Т.т. (°C)	R _f *
2	-OCH ₃	O	H	H		82	218 (разл)	0,2 (V)
3	-OCH ₃	O	H	H		92	264	0,54 (V)
4	-OCH ₃	O	H	H		87	266	0,55 (V)
5	-OCH ₃	O	H	H		14	206-7	0,65 (V)
6	-OCH ₃	O	H	H		59	23	0,2 (V)
7	H ₃ CO ₂ C-O	O	H	H		53	208-9	0,6 (V)

Таблица 1 (продължение)

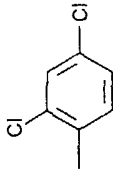
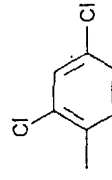
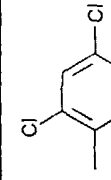
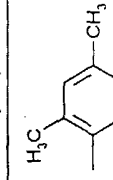
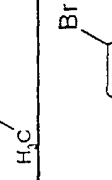
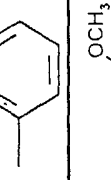
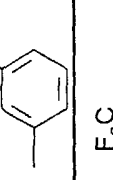
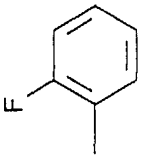
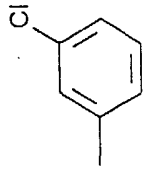
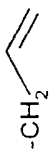
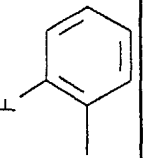
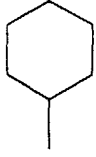
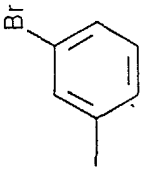
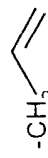
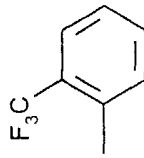

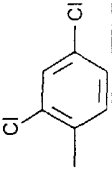
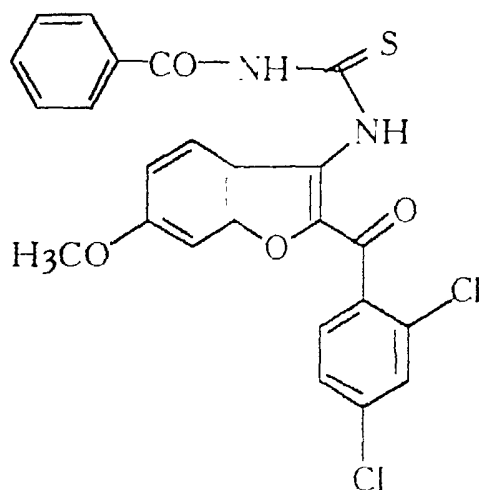
Ex.-No.	D	L	R ²	R ³	R ⁴	Добив %	T.т. (°C)	R _f *
8	HO	O	H	H		65	337-9	0,12 (V)
9	H ₃ C-O	O	H	-CH ₃		56	174	0,87 (V)
10	H ₃ C-O	O	-CH ₃	-CH ₃		22	204	0,7 (V)
11	H ₃ C-O	O	H	H		41	217	0,62 (IV)
12	H ₃ C-O	O	H	H		89	200	0,5 (I)
13	H ₃ C-O	O	H	H		91	201	0,4 (I)
14	H ₃ C-O	O	H	H		93	212	0,2 (III)

Таблица 1 (продължение)

Ex.-No.	D	L	R ²	R ³	R ⁴	Добив %	T.т. (°C)	R _f *
15	H ₃ C-O	O	H	H		67	204	0,2 (III)
16	H ₃ C-O	O	H	H		63	187	0,7 (V)
17	H ₃ C-O	O	H			54	174	0,9 (V)
18	H ₃ C-O	O	H			100	142	0,49 (II)
19	H ₃ C-O	O	H			16	207	0,21 (II)
20	H ₃ C-O	O				18	187	0,89 (V)

Пример 21

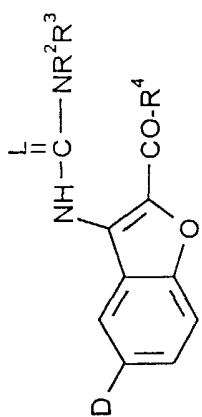
N-Бензоил-N'-(3-(2-(2,4'-дихлорбензоил)-6-метокси-бензофуранил)тиокарбамид



1.35 g (4 mmol) от съединението от пример IV и бензоилизо-тиоцианат (720 mg, 4.4 mmol) се кипят под обратен хладник в ацетон (20 ml) в продължение на 24 часа, след което реакционната смес се охлажда и се излива при разбъркване в охладена с лед вода. Получената утайка се отделя чрез филтриране и се промива с вода. След сушене в ексикатор под вакуум се изолира съединението, посочено в заглавието във вид на жълто твърдо вещество (1,6 g; 3.3 mmol; 84 %), т.т. 100-102°C, Rf (етилацетат) = 0.67.

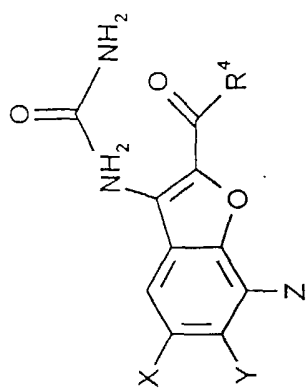
Съединенията, посочени на Таблицы 2 до 6, се получават по аналогичен на описания в Пример 1 метод. Добивът е изразен като % от теоретичния.

Таблица 2



Ex.-No.	D	L	R ²	R ³	R ⁴	Добив %	Т.т. (°C)	R _f *
22	OCH ₃	O	H	H		49	228 (разл.)	0.34 (I)
23	OCH ₃	O	H	H		29.5	231 (разл.)	0.42 (I)
24	OCH ₃	O	H	H		63	258	0.33 (I)
25	OCH ₃	O	H	H		50.4	222	0.33 (I)
26	OCH ₃	O	H	H		9	217	0.36 (I)
27	OCH ₃	O	H	H		33.5	214	0.4 (I)

Таблица 3



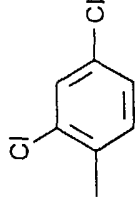
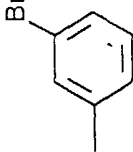
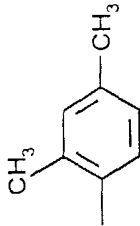
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f
28	H	H	OCH ₃		250 (Z)	46	0.7 (V)
29	H	H	OCH ₃		226 (Z)	98	0.04 (III)
30	OCH ₃	H	H		266	64	0.54 (V)

Таблица 3 (продължение)

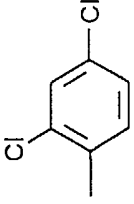
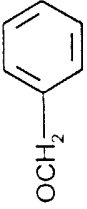
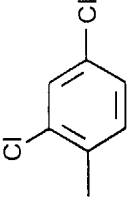
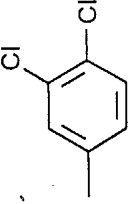
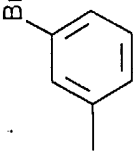
Ех.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
31	Cl	OCH ₃	H		-	89	0.6 (V)
32	H	 OCH ₂	H		193	96	0.83 (V)
33	OCH ₃	H	H		246	89	0.56 (V)
34	OCH ₃	H	H		217	30	0.61 (V)

Таблица 3 (продължение)

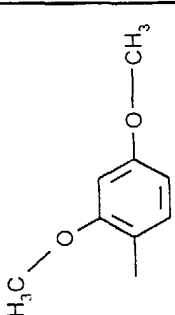
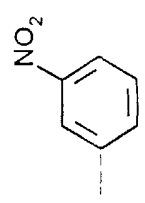
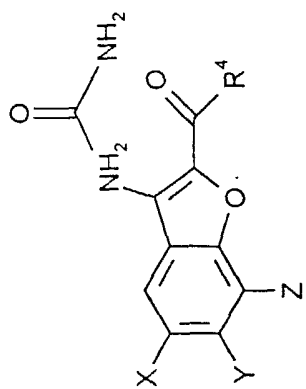
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
35	OCH ₃	H	H		202	50	0.52 (V)
36	OCH ₃	H	H		234	79	0.41 (V)

Таблица 4



Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	T.т. (°C)	Добив %	R _f
37	H	COCH ₃	H		195	35	0.3 (III)
38	H	COCH ₃	H		-	27	0.34 (III)
39	H		H			17	0.54 (III)

Таблица 4 (продължение)

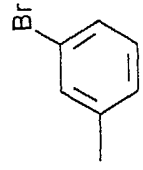
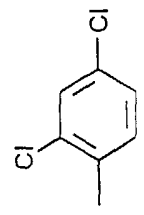
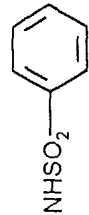
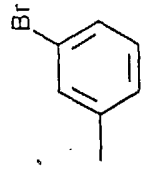
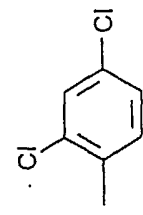
Ех.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _f
40	H	COOCH ₃	H		146	35	0.88 (V)
41	H	COOCH ₃	H		245	37	0.77 (V)
42	H	 NHSO ₂	H		221	20	0.44 (V)
43	H	CF ₃	H				

Таблица 4 (продължение)

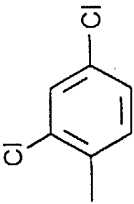
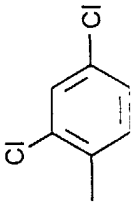
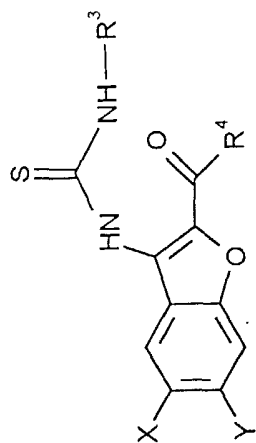
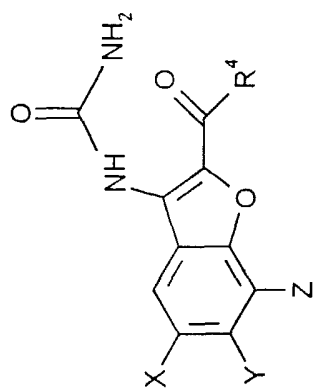
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°C)	Добив %	R _г
44	H	CN	H				
45	H	NO ₂	H				

Таблица 5



Ex.-No.	R ³	R ⁴	X	Y	Добив %	R _f
46	COOC ₂ H ₅		OCH ₃	H	62	0.34 (V)
47	COOC ₂ H ₅		H	OCH ₃	56	0.38 (VII)

Таблица 6



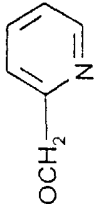
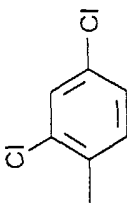
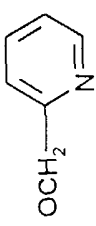
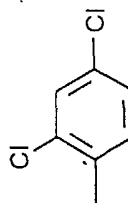
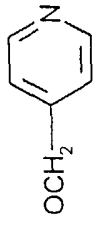
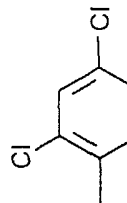
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	Т.т. (°С)	Добив %	R _f
48	H		H				
49		H	H				
50		H	H				

Таблица 6 (продължение)

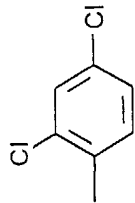
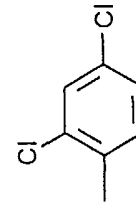
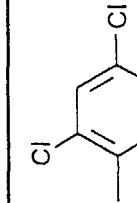
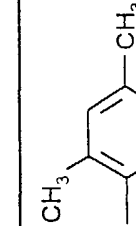
Ex.-No.	X	Y	Z	R ¹	Т.т.(°C)	Добив %	R _f
51	H	CH ₃	H		224	31	0.5 (V)
52	H	OCF ₃	H				
53	H	NH ₂	H				
54	H	OCH ₃	H		217	70	0.27 (III)

Таблица 6 (продължение)

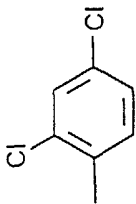
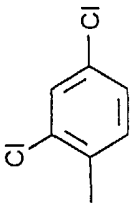
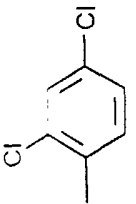
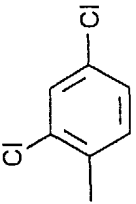
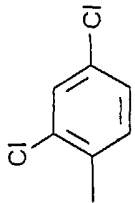
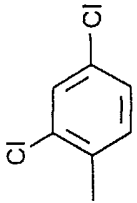
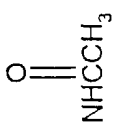
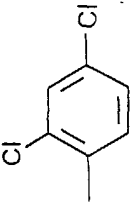
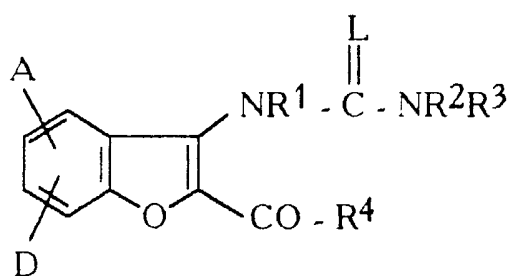
Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁴	T.T.(°C)	Добив %	R _f
55	H	CONH ₂	H				
56	H	OC ₂ H ₄ OH	H				
57	H	OC(CH ₃)CO ₂ CH ₃	H				
58	H	OSO ₂ CH ₃	H				

Таблица 6 (продължение)

Ex.-No.	X	Y	Z	R ⁺	T.T. (°C)	Добив %	R _f
59	H	OCH(CH ₃) ₂	H				
60	H	OC ₂ H ₅	H				
61	H		H				

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Производни на N-(3-бензофуранил)карбамида с обща формула (I)



в която А и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил или алкоксикарбонил, с до 6 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават халоген, карбоксил, циано, нитро, трифлуорметил, трифлуорметокси или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

в която R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни и означават водород, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, бензил или 5 до 7-членен наситен или ненаситен хетероциклен пръстен с до 3 хетероатома, избрани от N, S и O, към които може да бъде кондензиран фенилов пръстен и който в даден случай е заместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от халоген, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имащ до 6 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 8 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, халоген, карбокси или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R⁵ означава хидроксизащитна група или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с 5 до 7-членен ненаситен хетероциклен пръстен с до 3 хетероатома, избрани от N, S и/или O, който в даден случай е заместен с халоген, циано, нитро или с алкил, с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R⁵ означава група с формула SO₂R¹⁴,

в която R¹⁴ означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, а означава числото 0, 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R⁷ означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома,

R¹³ означава арил с 6 до 10 въглеродни атома, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R¹ означава водород, алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, аминозащитна група или група с формула -CO-R¹⁵,

в която

R¹⁵ означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с халоген, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 6 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R² и R³ са еднакви или различни и означават водород, циклоалкил, имащ до 6 въглеродни атома, алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 8 въглеродни атома, или

означават бензоил или арил с 6 до 10 въглеродни атома, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни заместители, избрани от халоген, циано, нитро, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или арил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

R² и R³ заедно с азотен атом образуват 5- до 7-членен наситен хетероциклен пръстен, в даден случай имащ и кислороден атом,

и R⁴ означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от

хидроксил, тиофенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, халоген, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 8 въглеродни атома, или

фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с халоген, или с група с формула $-NR^{16}R^{17}$, $-SR^{18}$, SO_2R^{19} или $-O-SO_2R^{20}$,

в които

R^{16} и R^{17} имат значенията, посочени по-горе за заместителите R^7 и R^8 , и са еднакви или различни с последните,

или R^{16} означава водород,

и R^{17} означава ацил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R^{18} означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома,

R^{19} и R^{20} са еднакви или различни и означават алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, бензил или фенил,

както и техните соли.

2. Производни на N-(3-бензофуранил)карбамида, с формула, съгласно претенция 1, в която:

A и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил, хидроксил, алкоксикарбонил, с до 5 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават флуор, хлор, бром, нитро, трифлуорметил или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

където R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни и означават водород, циклопропил, циклопентил, циклохексил, хинолил, пиридил, имидазол, 1,3-тиазол или тиенил, които в даден случай са заместени с еднакви или различаващи се заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, флуор, хлор, бром, йод, карбоксил или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома,

или

R^5 означава бензил, ацетил или тетрахидропиранил, или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 4 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с пиридил, имидазол, тиенил или фурил, които в даден случай са заместени с флуор, хлор, бром, циано, нитро или с алкил, с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или

R^5 означава група с формула $-SO_2R^{14}$,

в която R¹⁴ означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, а означава числото 0, 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R⁷ означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

R¹³ означава фенил, трифлуорметил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

R¹ означава водород, алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, трет.бутоксикарбонил или група с формула -CO-R¹⁵,

в която

R¹⁵ означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, циклопентил, циклохексил, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с флуор, хлор, бром, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 4 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R² и R³ са еднакви или различни и означават водород, циклобутил, циклопентил, циклохексил или алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 6 въглеродни атома, или

означават бензоил или фенил, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни

заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, карбоксил, циано, нитро или с алкил, алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

R^2 и R^3 заедно с азотен атом образуват пиролидинилов, пиперидинилов или морфолинилов пръстен,

и R^4 означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от хидроксил, тиофенил, циклопентил, циклохексил, флуор, хлор, бром, йод, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси, алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 6 въглеродни атома, или

фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с флуор, хлор или бром,

както и техните соли.

3. Производни на N-(3-бензофуранил)карбамида с формула съгласно претенция 1, в която:

A и D са еднакви или различни и означават водород, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с карбоксил или алкоксикарбонил, с до 4 въглеродни атома, фенокси или бензоил, или

означават флуор, хлор, бром, нитро, циано, трифлуорметил, трифлуорметокси или група с формула $-OR^5$, $-S(O)_aR^6$, $-(O-CH_2-CO)_b-NR^7R^8$, $-CO-NR^9R^{10}$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$ или $-NH-SO_2R^{13}$,

където R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са еднакви или различни

и означават водород, циклопропил, циклопентил, циклохексил, хинолил, пиридил, имидазолил, 1,3-тиазолил или тиенил, които в даден случай са заместени с еднакви или различаващи се заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, циано, нитро или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

означават алкил, алкенил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 3 въглеродни атома, или

означават фенил, който в даден случай е монозаместен или дизаместен с еднакви или различаващи се заместители, избрани от нитро, флуор, хлор, бром, йод, карбоксил или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

R⁵ означава бензил, ацетил или тетраhydroпиранил, или алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

означава алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който е заместен с карбоксил, хидроксил, ацил или алкоксикарбонил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 3 въглеродни атома, фенокси, бензоил или с пиридил, имидазолил или тиенил, или

R⁵ означава група с формула -SO₂R¹⁴,

в която R¹⁴ означава фенил, трифлуорметил или метил,

a означава числото 0, 1 или 2,

b означава числото 0 или 1,

R⁷ означава водород, метил или етил,

R¹³ означава фенил, трифлуорметил или метил,

R¹ означава водород или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома или група с формула -CO-R¹⁵,

в която

R¹⁵ означава хидроксил, алкоксикарбонил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, циклопентил, циклохексил, пиридил, пиролидинил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 4 въглеродни атома, който в даден случай е заместен с флуор, хлор, бром, карбоксил или алкоксикарбонил, имащ права или разклонена въглеродна верига, с до 3 въглеродни атома, или

означава фенил, който в даден случай е заместен с хидроксил, карбоксил или алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома,

L означава кислороден или серен атом,

R² и R³ са еднакви или различни и означават водород, циклобутил, циклопентил, циклохексил или алкил, алкоксикарбонил или алкенил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 5 въглеродни атома, или

означават бензоил или фенил, които в даден случай са монозаместени до тризаместени с еднакви или различни заместители, избрани от флуор, хлор, бром, йод, карбокси, циано, нитро или с алкил, алкокси или алкоксикарбонил, всеки от които е с права или разклонена въглеродна верига, имаща до 3 въглеродни атома, или

R² и R³ заедно с азотен атом образуват пиролидинилов пръстен,

и R⁴ означава фенил, който в даден случай е монозаместен до тризаместен с еднакви или различни заместители, избрани от хидроксил, тиофенил, циклопентил, циклохексил, флуор, хлор, бром, нитро, тетразолил, тиазолил, фуранил, пиридил, трифлуорметил, дифлуорметил, циано, карбоксил, алкил, алкокси,

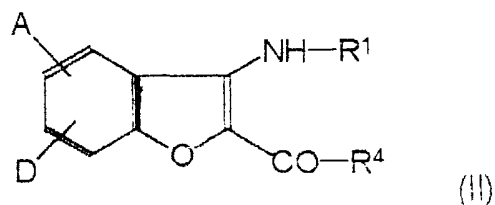
алкоксикарбонил или ацил, всеки от които има права или разклонена въглеродна верига с до 5 въглеродни атома, или фенил, в даден случай заместен с фенил, който по избор е монозаместен до дизаместен с хлор.

както и техните соли.

4. 2-(2,4-дихлоро-бензоил)-3-уреидо-бензофуран-6-илов естер на метансулфовата киселина, съгласно претенция 1.

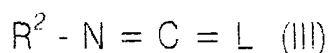
5. Производни на N-(3-бензофуранил)карбамида, съгласно претенци от 1 до 4, които се използват в терапията.

б. Метод за получаване на производни на N-(3-бензофуранил)карбамида, съгласно претенци от 1 до 4, характеризираш се с това, че съединение с обща формула (II)



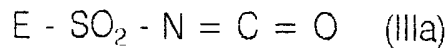
в която

A, D, R¹ и R⁴ имат посочените по-горе значения, взаимодейства със съединение с обща формула (III)



в която L и R² имат посочените по-горе значения,

в инертен разтворител, ако е подходящо в присъствие на база и/или в присъствие на помощно средство и в случай, когато R² и R³ означават водород и L е кислород, съединението с обща формула (II) взаимодейства със съединение с обща формула (IIIa)



в която E означава халоген, за предпочитане хлор,
и в случай, когато R^2 и R^3 означават водород и L е сяра,
съединение с обща формула (II) взаимодейства с NH_4SCN ,
и в случай, когато R^1 , R^2 и/или R^3 са различни от водород,
аминогрупите по избор се заместват при използване на познатите
методи.

7. Състав, характеризиращ се с това, че съдържа най-малко едно
производно на N-(3-бензофуранил)карбамида, съгласно претенции от 1
до 4, заедно с фармацевтично приемлив разредител.

8. Състав, съгласно претенция 7. характеризиращ се с това, че се
използва за лечение на акутни и хронични възпалителни процеси.

9. Метод за получаване на състави, съгласно претенции 7 и 8,
характеризиращ се с това, че производно на N-(3-
бензофуранил)карбамида, заедно с обичайни спомагателни средства, се
приготвя във вид на подходяща за приложение форма.

10. Използване на производно на N-(3-бензофуранил)карбамида
съгласно претенции от 1 до 4 за получаване на лекарствено средство.

11. Използване на лекарствени средства съгласно претенция 10
за лечение на акутни и хронични възпалителни процеси.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Пор.40144

Тираж: 40 СР