



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

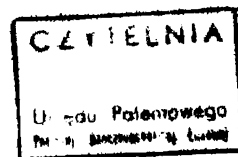
Zgłoszono: 84 07 13 (P. 255163)

Pierwszeństwo: 83 07 14 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 86 07 15

Opis patentowy opublikowano: 89 09 30

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 307/79  
C07D 407/10



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Syntex (U.S.A) Inc.,  
Palo Alto (Stany Zjednoczone Ameryki)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów benzofurylokarboksylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów benzofurylokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_2$  oznacza rodnik ( $C_1-C_6$ ) alkilowy, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, w którym  $R_1$  oznaczają jednakowe, niższe rodniki alkilowe, Ar oznacza rodnik fenyłowy podstawiony grupą ( $C_1-C_6$ ) alkilotio, a linia przerywana oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają przeciwbólowo i zwalczają stany zapalne i gorączkowe, toteż mogą stanowić substancję czynną środków, przeznaczonych do zwalczania tych stanów chorobowych u ssaków. Numerację pozycji w pierścieniach benzofuranu przedstawia wzór 4.

Określenie „rodnik ( $C_1-C_6$ ) alkilowy“ oznacza proste lub rozgałęzione rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, III-rzęd. butylowy, izoamyłowy, izopentylowy i heksylowy. W grupach alkilotio, będących podstawnikami grupy aryłowej, rodnik alkilowy jest związany z grupą aryłową przez atom siarki.

W rodniku fenyłowym podstawnik w postaci grupy ( $C_1-C_6$ ) alkilotio korzystnie znajduje się w pozycji 4, to jest para, ale może też być w pozycji orto lub meta.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się przez estryfikowanie związków o wzorze 5, w którym Ar, oraz linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru lub grupę hydroksylową. Otrzymany ester ewentualnie przekształca się w inny, farmakologicznie dopuszczalny ester lub w sól, którą można ewentualnie przekształcać w inną, farmakologicznie dopuszczalną sól lub w ester.

Estryfikację związków o wzorze 5, w którym Y oznacza grupę hydroksylową i pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się znanymi metodami estryfikacji. Na przykład, wyjściowy kwas o wzorze 5 rozpuszcza się w alkoholu, którego ester ma być wytworzony, nasyca roztwór gazowym chlorowodorem i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po upływie około 24 godzin oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar alkoholu i pozostałość oczyszcza, np. chromatograficznie, otrzymując ester o wyżej opisanym wzorze 1.

Zgodnie z wynalazkiem, korzystniej jest jednak przeprowadzać wyjściowy kwas, to jest związek o wzorze 5, w którym Y oznacza grupę hydroksylową, chlorek kwasu, to jest związek o wzorze 5c, w którym Ar i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie i ten następnie przeprowadzić w ester o wyżej opisanym wzorze 1.

W pierwszej fazie tego procesu, wyjściowy kwas o wzorze 5 rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku i poddaje reakcji z chlorkiem tionylu, ewentualnie z dodatkiem katalitycznej ilości dwumetyloformamidu. Reakcję tę prowadzi się w pokojowej temperaturze w ciągu kilku godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując związek o wyżej opisanym wzorze 5c.

W drugiej fazie procesu otrzymany związek rozpuszcza się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie tetrahydrofuranie i w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie pirydyny, poddaje się reakcji z alkoholem, którego ester ma być wytworzony. Reakcję prowadzi się w pokojowej temperaturze w okresie czasu zależnym od rodzaju użytego alkoholu. Produkt ekstrahuje się organicznym rozpuszczalnikiem, zwłaszcza eterem i, po odparowaniu rozpuszczalnika, oczyszcza produkt znanymi metodami.

Proces wytwarzania związków o wzorze 1, jak również wytwarzanie produktów wyjściowych, stosowanych w tym procesie, przedstawia schemat podany na rysunku. We wzorach występujących w tym schemacie symbole  $R_2$ , Ar i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, a Et oznacza rodnik etylowy.

Zgodnie ze schematem, do 2,3-dihydrobenzofuranu lub jego pochodnej o wzorze 6 wprowadza się grupę acetylową w pozycję 5 metodą Friedel-Crafts'a, stosując chlorek acetylu i bezwodny chlorek glinowy w rozpuszczalniku, takim jak dwuchlorometan. Reakcję prowadzi się dodając powoli roztwór chlorku acetylu i chlorku glinowego do roztworu związku o wzorze 6 w takim samym rozpuszczalniku, utrzymując mieszaninę w temperaturze od około  $-320^{\circ}\text{C}$  do  $0^{\circ}\text{C}$ , korzystnie niższej od  $-6^{\circ}\text{C}$ . Po zakończeniu dodawania miesza się dalej w ciągu około 5-20, korzystnie w ciągu około 10 minut, utrzymując podaną wyżej temperaturę, po czym mieszaninę wlewa się do lodu z kwasem mineralnym, korzystnie z kwasem solnym i ekstrahuje z roztworem 5-acetylobenzofuranu o wzorze 7.

Otrzymany związek o wzorze 7 miesza się z morfoliną, siarką i katalityczną ilością kwasu p-toluenosulfonowego lub podobnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 1-5 godzin, korzystnie 3 godzin, po czym chłodzi, dodaje alkoholu, np. metanolu i oddziela wytrącony związek o wzorze 8.

Związek ten rozpuszcza się w kwasie octowym, zawierającym około 15-20% kwasu siarkowego i taką samą ilość wody i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2-4, zwykle w ciągu około 3 godzin, otrzymując związek o wzorze 9. W związku tym zabezpiecza się grupę karboksylową, utrzymując go w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie niepolarnego rozpuszczalnika, takiego jak toluen (około 10%) i zwykłego alkoholu, takiego jak etanol (około 10%) oraz stężonego kwasu mineralnego, takiego jak kwas siarkowy (około 0,2%). Podczas ogrzewania usuwa się azeotropowo wodę, prowadząc reakcję w ciągu około 4-8, korzystnie w ciągu około 6 godzin.

Do otrzymanego związku o wzorze 10 wprowadza się w pozycji 7 grupę aroilową. Stosuje się w tym celu reakcję typu Friedel-Crafts'a, działając halogenkiem aroilu. Związek o wzorze 10 miesza się najpierw z rozpuszczalnikiem, takim jak dwuchlorometan, albo też reakcję prowadzi się w dwusiarczku węgla, stosując trójchlorek glinu. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnią zwrotną w ciągu około 1,5, a zwłaszcza w ciągu około 3 godzin, po czym chłodzi, wlewa do wody i ekstrahuje rozpuszczalnikiem związek o wzorze 11, to jest związek o wzorze 1, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, linia przerywana oznacza wiązanie pojedyncze i  $R_2$  oznacza rodnik etylowy.

Estry o wzorze 11 hydrolizuje się zasadą w obecności alkoholu i wody, w temperaturze wrzenia pod chłodnią zwrotną. Korzystnie prowadzi się tę reakcję w środowisku metanolu z wodą, działając 20% wodorotlenkiem sodowym. Reakcja trwa około 1-3, przeważnie około 2 godzin. Mieszaninę poreakcyjną zakwasza się rozcieńczonym kwasem mineralnym, np. kwasem solnym i wyodrębnia się znanymi metodami, np. przez ekstrakcję, wolny kwas o wzorze 5a będący związkiem o wzorze 5, w którym linia przerywana oznacza wiązanie pojedyncze, Y oznacza grupę hydroksylową, a Ar ma wyżej podane znaczenie.

Wytworzone pochodne 2,3-dihydrobenzofuranowe, takie jak np. związki o wzorze 5a, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, można przekształcać w odpowiadające im, pochodne benzofuranowe o wzorze 5b, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, na drodze odwodorniania, np. działając n-bromoimidem kwasu bursztynowego w obecności katalitycznych ilości nadtlenu, np. nadtlenu benzoilu, albo 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-1,4-benzochinonu. Stosując pierwszą z tych metod związek o wzorze 5a rozpuszcza się w chlorowcowanym węglowodorze, np. w czterochlorku węgla, zawierającym n-bromoimid kwasu bursztynowego i nadtlenu benzoilu, po czym mieszaninę tę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1-4, korzystnie w ciągu około 2 godzin, a następnie ekstrahuje produkt wodnym roztworem słabej zasady, np. węglanu sodowego. Wodny wyciąg zakwasza się i ekstrahuje pochodną benzofuranu odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym. Odwodornianie za pomocą 2,3-dwuchloro-5,6-dwucyjano-1,4-beznochinonu (DDQ) prowadzi się w ten sposób, że DDQ dodaje się do roztworu 2,3-dihydrobenzofuranu w rozpuszczalniku, takim jak dioksan, utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin, a korzystnie w ciągu około 1 godziny, po czym chłodzi, wlewa do wody i ekstrahuje produkt odpowiednim rozpuszczalnikiem.

Wyosobnianie i oczyszczanie związku o wzorze 1 oraz produktów pośrednich można prowadzić dowolnymi sposobami, np. za pomocą filtrowania, ekstrahowania, krystalizacji, chromatografii kolumnowej lub chromatografii cienko- lub grubowarstwowej, lub też stosując kombinacje tych zabiegów.

Farmakologicznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1 są to sole tych związków z nieorganiczną lub organiczną zasadą, zachowujące aktywność związku o wzorze 1 i nietoksyczne. Mogą to być np. sole sodowe, potasowe, litowe, aminowe, wapniowe, magnezowe, żelazowe, cynkowe, miedziowe, manganowe, glinowe, żelazowe i manganowe. Korzystne są zwłaszcza sole amonowe, potasowe, sodowe, wapniowe i magnezowe. Farmakologicznie dopuszczalne sole z zasadami organicznymi są to np. sole z aminami pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi, z podstawionymi aminami, w tym też z aminami pochodzenia naturalnego, z aminami cyklicznymi i z wymiennicami żywicznymi mającymi jon zasadowy. Przykładami takich amin są: izopropylamina, trójmetyloamina, dwuetyloamina, trójetyloamina, trójpropylamina, etanoloamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuetyloaminoetanol, dwucykloheksyloamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglikamina, teobromina, pirydyna, piperazyna, piperydyna, n-etylopiperarydyna i żywice poliaminowe. Szczególnie korzystne są jako zasady organiczne izopropylamina, dwuetyloamina, etanoloamina, piperydyna, trometamina, dwucykloheksyloamina, cholina i kofeina.

Związki o wzorze 1 w postaci estrów lub soli są użyteczne jako środki znieczulające, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciw skurczom naczyń krwionośnych (np. przeciw migrenie), przeciwko skupianiu się płytek krwi, jako środki fibrynolityczne oraz jako środki rozluźniające mięśnie gładkie, np. przy łagodzeniu bolesnego miesiączkowania. Związki te mogą być stosowane w celach zapobiegawczych i jako środki lecznicze.

Środki zawierające te związki są przeto użyteczne przy zwalczaniu bólu i przy leczeniu stanów zapalnych, przy czym mogą to być bóle nie tylko wywołane stanami zapalnymi, ale takie, jak migrena lub ból pooperacyjny. Środki te są też przydatne w zwalczaniu stanów gorączkowych, zabieganiu skupianiu się płytek krwi, w rozluźnianiu mięśni gładkich i zwalczaniu skurczu naczyń krwionośnych.

Działanie przeciwbólowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku badano na małych zwierzętach, a mianowicie myszach, metodą Hendershot i Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 125: 237 - 240, (1959).

Badanie właściwości przeciwzapalnych tych związków prowadzono w próbach zwalczania zapalenia łap szczerów, wywołanego za pomocą mchu islandzkiego, metodą Winter'a i innych, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111:544 - 547, (1962) oraz w próbach ziarniniaka wywołanego u szczurów za pomocą kulek bawełny, metodą Meier'a i innych. Expeirentia 6:469 - 471 (1950) orza metodami zmodyfikowanymi.

W niektórych przypadkach właściwości przeciwzapalne można oceniać w próbie zapalenia stawów, metodą Pearson'a Proc.Soc. Exp. Biol. Med., 91:95 - 101, (1956). Można też prowadzić

próby in vitro, np. stosując próbki maziowe pobrane od chorych na gośćcowe zapalenie stawów, metodą Dayer'a i innych, *J. Exp. Med.*, 145:1399 — 1404 (1977).

Ogólnie biorąc, zdolność działania przeciwgorączkowego jest wykazywana przez działanie przeciwzapaleniowe, które mierzy się sposobami podanymi wyżej.

Zdolność zapobiegania skupiania się płytek krwi określa się przez oznaczanie stopnia zmnętniania, metodą Born'a, *J. Physiol. (London)* 162:67 - 68, (1962), zaś zdolność rozluźniania mięśni gładkich określa się in vitro metodą Vicery, *Prostaglandins Med.*, 2:299 - 315, (1979), oraz 2:225 -235 (1979).

Środki zawierające związki o wzorze 1 jako czynną substancję można podawać w dowolny sposób, stosowany zwykle przy zwalczaniu bólu, zapaleń lub gorączki, albo przy zapobieganiu tym stanom. Można je więc podawać w postaci preparatów stałych, półstałych i ciekłych, np. jako tabletki, czopki, pigułki, kapsułki, proszki, roztwory, zawiesiny, emulsje, kremy, aerozole i maście. Środki te oprócz związku o wzorze 1 zawierają nośniki i ewentualnie inne dodatki, stosowane w preparatach leczniczych. Korzystnie podaje się te środki doustnie, w dawkach zależnych od stanu chorobowego. Przeważnie stosuje się dzienne dawki w ilości 0,02-20 mg związku o wzorze 1 na 12 kg wagi ciała, a na ogół uzyskuje się dobre wyniki przy dawkach dziennych 0,05-2 mg/kg. Oznacza to, że dla osoby o wadze ciała 70 kg dawka dzienna wynosi około 1,4-1400 mg, a korzystnie 3,5-140 mg.

Środki do podawania doustnego zawierają takie nośniki, jak np. farmaceutyczny mannit, laktoza, skrobia, stearynian magnezowy, sacharyna sodowa, talk, celuloza, glikoza, żelatyna, sacharoza i węglan magnezowy. Środki te mają postać roztworów, zawiesin, tabletek, pigułek, kapsulek, proszku lub preparatów z opóźnionym wyzwaniem. Zawartość czynnej substancji w tych środkach wynosi od około 1 do około 90% wagowych, a korzystnie 3,5-60% wagowych.

Środki w postaci czopków zawierają jako nośnik np. poliglikole etylenowe, np. 96% PEG 1000 i 4% PEG 4000.

Środki w postaci cieczy wytwarza się przez rozpuszczenie lub dyspergowanie czynnej substancji w ciekłych nośnikach, np. takich jak woda, solanka, uwodniona dekstroza, gliceryna i etanol, ewentualnie z dodatkiem małych ilości substancji pomocniczych, takich jak substancje zwilżające, emulgatory i substancje wpływające na wartość pH, np. takie jak octan sodowy, monolaurynian sorbitu lub oleinian trójetanoloaminy.

Związki o wzorze 1 działają także rozluźniająco na mięśnie gładkie macicy, toteż są użyteczne w czasie ciąży u ssaków, działając korzystnie na matkę i/albo płód aż do zakończenia ciąży. Oczywiście jednak, w pewnych sytuacjach np. gdy poród już się rozpoczął, to jest gdy u matki występują już skurcze macicy, podawanie tych środków może już nie powodować przedłużenia ciąży na dłuższy okres czasu, aczkolwiek może ono wywołać pewne, niewielkie przedłużenia, które może być korzystne dla matki i/albo dla płodu.

W szczególności, związki o wzorze 1 stosuje się jako środki opóźnienia porodu przez podawanie tych związków przed wystąpieniem skurczów macicy. Środki te są więc szczególnie przydatne przy zapobieganiu poronieniom we wczesnych okresach ciąży oraz przedwczesnym porodom. Szczególnie wskazane jest podawanie tych środków kobietom, które już miały samorzutne poronienia lub przedwczesne porody.

W odniesieniu do zwierząt środki te mogą być wykorzystywane dla synchronizowania porodów u grupy zwierząt ciężarnych tak, aby poród odbył się w żądanym czasie i/albo miejscu, gdy łatwiej będzie prowadzić czynności związane z porodem.

We wszystkich przypadkach stosowania związków o wzorze 1 jako środków rozluźniających mięśnie gładkie macicy należy postępować zgodnie ze wskazaniem lekarza lub lekarza weterynarii, aby uzyskać możliwie najlepszy wpływ na matkę i płód. Na przykład, nie należy podawać tych środków w ciągu zbyt długiego okresu tak, że płód mógłby zamrzeć w macicy.

Środki te podaje się ciężarnym ssakom znanymi sposobami, ewentualnie wraz z innymi środkami, np. doustnie lub pozajelitowo, w postaci preparatów stałych lub ciekłych, np. w postaci tabletek doustnych, tabletek lub czopków dopochwowych albo domacicznych, a także w postaci pigułek, kapsulek, roztworów lub zawiesin. Środki te zawierają oprócz czynnej substancji wspomniane wyżej nośniki i dodatki, a wytwarza się te preparaty znanymi sposobami, np. podanymi w Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensylwania, wydanie

16, 1980. Dzienna dawka czynnej substancji wynosi 0,5 do około 25 mg/kg, przy czym można ją dzielić na 3-4 dawki pojedyncze. Wielkość dawki zależy oczywiście od aktywności danego związku.

Przykład I. Ester 2,2-dwumetylo-1,3-dioksolanilo-4-metylowy kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego

a) Roztwór 10 g kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego w 100 ml dwuchlorometanu z dodatkiem 10 ml chlorku tionylu i 0,2 ml dwumetyloformamidu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje się rozpuszczalnik, otrzymując jako pozostałość chlorek 7-/4-metylobenzoilo/-benzofurylo-5-acetylu o temperaturze topnienia 118-123°C.

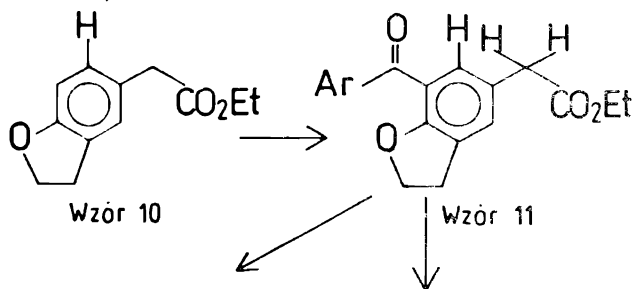
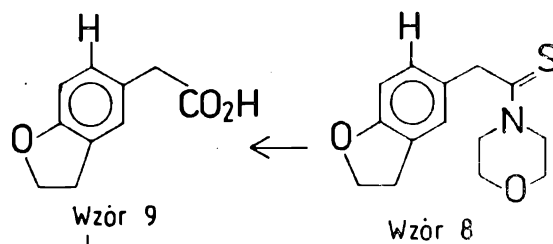
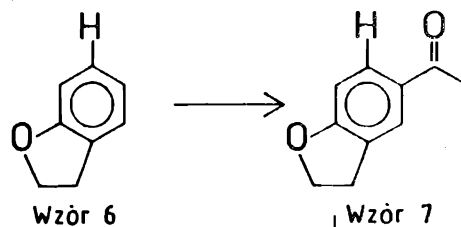
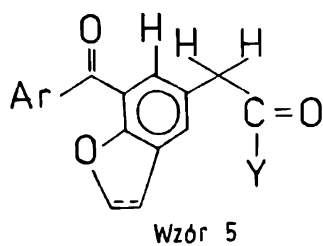
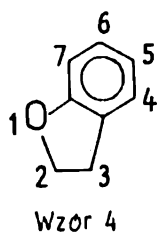
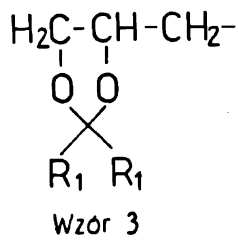
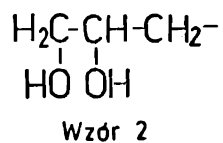
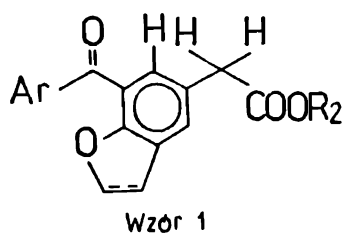
b) Produkt otrzymany w sposób opisany w poprzednim ustępie rozpuszcza się w 75 ml tetrahydrofuranu, dodaje 8 ml 2,2-dwumetylo-1,3-dioksolanilo-4-metanolu i 9 ml pirydyny i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 4 dni, po czym wlewa do mieszaniny eteru z wodą i ekstrahuje eterem. Wyciąg płucze się 6 razy wodą, suszy i odparowuje, po czym pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując ester podany w tytule przykładu, topniejący w temperaturze 88-90°C.

Przykład II. Ester 2,3-dwuhydroksypropylo-1 kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego. Do roztworu 1,5 g estru 2,2-dwumetylo-1,3-diokanylo-4-metylowego kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego w 30 ml acetonu dodaje się 10 ml 10% kwasu solnego i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 12 godzin, po czym wlewa do mieszaniny eteru z wodą, ekstrahuje eterem, wyciąg płucze 6 razy wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym, otrzymując ester podany w tytule przykładu, topniejący w temperaturze 88-90°C.

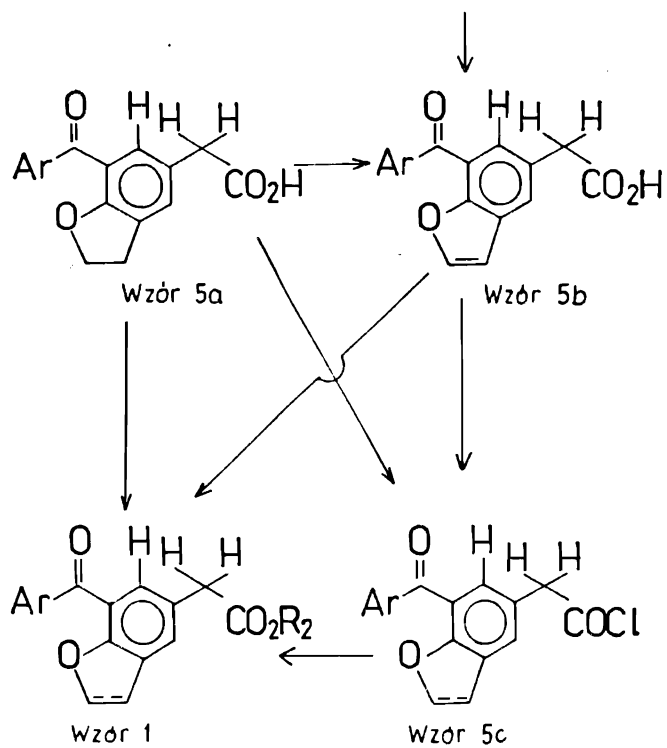
Przykład III. Ester etylowy kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego. Roztwór 300 mg kwasu 7-/4-metylotiobenzoilo/-benzofurylo-5-octowego w 5 ml alkoholu etylowego nasycy się gazowym chlorowodorem i po upływie 24 godzin oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar alkoholu. Pozostałość oczyszcza się chromatografując na żelu krzemionkowym i otrzymuje się ester podany w tytule przykładu, topniejący w temperaturze 111-113°C.

#### Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu benzofurylokarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy podstawiony grupą (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilolio, linia przerywana oznacza wiązanie pojedyncze lub podwójne, a R<sub>2</sub> oznacza rodnik (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkilowy, grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, w którym symbole R<sub>1</sub> oznaczają jednakowe, niższe rodniki alkilowe, albo farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków, **znamienny tym**, że esktryfikuje się związek o wzorze 5, w którym Ar i linia przerywana mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chloru lub grupę hydroksylową, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól lub inny ester.



Schemat (str.1)



Schemat (str.2)