



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.11.75 (P. 217047)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.09.76

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1982

Int. Cl.² C07D 211/70

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadyny czyli, ściślej określając 1-metylo-4-/3-karboksy-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenyli-deno-5/-piperidydy, wykazującej działanie pobudzające apetyt i/albo działanie antyhistaminowe oraz jego farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami, estrów i N-tlenków. Wolną postać kwasową 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadyny wytwarzaną sposobem według wynalazku przedstawia wzór 1.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadyna wytwarzana sposobem według wynalazku jest środkiem pobudzającym apetyt i posiadającym działanie antyhistaminowe, pozbawionym w zasadzie innego działania farmakologicznego, takiego jak działanie antycholinergiczne, które jest cechą charakterystyczną związków pokrewnych pod względem budowy strukturalnej do cyproheptadyny, włączając w to jej dwuwodoropochodne.

Celem wynalazku było znalezienie 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadyny i jej farmakologicznie dopuszczalnych soli z kwasami, estrów i N-tlenków, wykazujących działanie pobudzania apetytu i działanie antyhistaminowe, a także opracowanie sposobu wytwarzania tych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 4 poddaje się działaniu mag-

2

nezu z wytworzeniem odczynnika Grignarda, który następnie traktuje się dwutlenkiem węgla, po czym ewentualnie otrzymany produkt utlenia się dalej do N-tlenku oraz ewentualnie przeprowadza w sól lub ester.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku zwykle używanym w reakcjach Grignarda, takim jak eter, czterowodorofuran itp. w temperaturze od -5 do 20°C. Następnie działa się w takiej samej temperaturze suchym gazowym dwutlenkiem węgla aż do zakończenia reakcji.

Przebieg kolejnych korzystnych sekwencji reakcji, stosowanych w celu wykonania sposobu według wynalazku przedstawiono, w celu lepszego wyjaśnienia istoty wynalazku, na schemacie 1. Tak więc 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadynę można korzystnie wytworzyć z 3-bromo-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenonu-5 o wzorze 2 (patrz na przykład opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr nr 3 306 934 i 3 014 911) poddając go reakcji w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym takim jak czterowodorofuran itp. w temperaturze od 0°C do temperatury pokojowej z halogenkiem 1-metylo-4-piperidydomagnezowym, otrzymując 1-metylo-4-/3-bromo-10,11-dwuwodoro-5-hydroksy-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenylo-5/-piperidydy o wzorze 3, którą z kolei poddaje się odwodnieniu przy użyciu odpowiedniego środka odwadniającego takiego jak kwas nieorganiczny,

kwaskarboksyłowy, chlorek lub bezwodnik kwasowy itp. stosowanego pojedynczo lub w rozpuszczalniku takim jak chloroform lub lodowaty kwas octowy z wytworzeniem 1-metylo-4-/5-bromo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenylieno-5/piperidydy o wzorze 4, którą przeprowadza się w 3-cyjanopochodną i następnie hydrolizie silnym kwasem nieorganicznym w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1—24 godzin daje pożądaną 1-metylo-4-/3-karboksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenylieno-5/piperidydy/ 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadydy/ o wzorze 5. Alternatywnie, reakcję Grignarda można prowadzić po reakcji ketonu o wzorze 2 z cyankiem miedziawym. Wówczas następująca po tym obróbka kwasem nieorganicznym powoduje nie tylko odwodnienie, lecz także przemianę grupy nitrylowej, podstawionej w pozycji 3.

Otrzymaną 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadydy można poddawać utlenianiu do pożądanego N-tlenku. Korzystnie jednak utlenienie podaje się otrzymany w znany sposób odpowiedni ester niskoalkilowy 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadydy. Na przykład ester etylowy dogodnie wytwarza się w reakcji 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadydy w etanolu w obecności $\text{BF}_3 \cdot (\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$. Odpowiednim środkiem utleniającym jest nadtlenek wodoru, a reakcję prowadzi się w dowolnym protocznym rozpuszczalniku, takim jak wodny roztwór metanolu, etanolu itp., w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1—7 godzin.

Odpowiednie dopuszczalne farmakologiczne sole z kwasami, estry i N-tlenki 10,11-dwuwodorocyproheptadydy, wytworzonej sposobem według wynalazku, otrzymuje się w konwencjonalny sposób. Najkorzystniejsze są postaci soli i obejmują one (w powiązaniu z atomem azotu reszty piperidylowej) chlorowodorek, siarczan, fosforan, cytrynian, winian, bursztynian itp.

Jeśli chodzi o sposób leczenia i środki lecznicze zawierające związki wytworzone sposobem według wynalazku, to należy zaznaczyć, że określenie dokładnej dawki jednostkowej i poziomu dawkowania zależy od historii choroby leczonego osobnika i w związku z tym pozostaje do uznania lekarza. Zwykle jednak związki wytworzone sposobem według wynalazku wywierają pożądaną działanie wzbudzania apetytu gdy podaje się je w ilości 0,01—10,0 mg/kg wagi ciała/dzień.

Korzystnym sposobem podawania związków wytworzonych sposobem według wynalazku w celu pobudzenia apetytu u zwierząt domowych jest rozpuszczanie ich w wodzie pitnej lub dodawanie do karmy. Zarówno ludziom jak i zwierzętom związki te podaje się w postaci zwykle przyjętej do podawania doustnego, takiej jak tabletki, eliksiry i zawiesiny wodne, zawierające 0,1—10,0 mg związku wytworzonego sposobem według wynalazku na kilogram wagi ciała dziennie. Tak na przykład do leczenia ludzi nadają się tabletki, zawierające 0,5—50 mg związku wy-

tworzonego sposobem według wynalazku podawane 2—4 razy dziennie. Odpowiednią postacią do podawania leku są także sterylne roztwory (przykładowo podane do leczenia ludzi) do iniekcji zawierające 0,1—10,0 mg związku wytworzonego sposobem według wynalazku, podawane 2—4 razy dziennie. Podane poprzednio postaci i poziomy dawek są również odpowiednie wówczas, gdy wskazane jest działanie antyhistaminowe.

Poniżej podano porównawcze zestawienie właściwości nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku i znanych podobnych związków. Porównanie przeprowadzono dla związku wytwarzanego według wynalazku, mianowicie dla chlorowodoru 10,11-dwuwodoro-3-karboksycyproheptadydy (oznaczonego dalej symbolem L-632389) i dla cyproheptadydy.

L-632 389 znacznie zwiększa apetyt u kotów i przypomina pod tym względem macierzysty związek, cyproheptadydy. Progową dawką 0,0312 mg/kg przy podawaniu doustnym dla zwiększenia spożycia pokarmu jest podobna do dawki prokowej cyproheptadydy, ale L-632 389 ma szerszy zakres skutecznej dawki, rozciągający się przy podawaniu doustnym do 8 mg/kg w porównaniu z 1 mg/kg dla cyproheptadydy. Ze wzrostem poziomu dawki pomocnicze działanie farmakologiczne cyproheptadydy, a zwłaszcza jej działanie antycholinergiczne, może mieć tendencję do przeciwdziałania efektowi pobudzania łaknienia.

Zarówno L-632 389 jak i cyproheptadydy odznaczają się długim okresem trwania działania pobudzającego apetyt, trwającym po doustnym podaniu dawki 0,5 mg/kg ponad 18 godzin. Rozpiętość wzrostu spożycia pożywienia wywołanego przez te dwa związki nie różni się znacznie po podaniu doustnym 0,25 lub 0,5 mg/kg, jednak po doustnym podaniu dawki 1 mg/kg L-632 389 wywołuje większy przyrost przyjmowania pokarmu niż cyproheptadydy. Działanie L-632 389 i cyproheptadydy jako środków stymulujących apetyt oraz inne działanie farmakologiczne tych związków przedstawiono w tablicy 1.

Pomocnicze właściwości farmakologiczne L-632 389 są znacznie zmniejszone w porównaniu z właściwościami cyproheptadydy, za wyjątkiem działania antyhistaminowego. Jako antagonistę histaminy, L-632 389 jest około 2 razy silniejszy niż cyproheptadydy, stosując jako punkt odniesienia zabezpieczenie przed śmiercią świnek morskich wystawionych na działanie aerozolu histaminy.

Z drugiej strony, L-632 389 jest całkowicie pozbawiony działania antycholinergicznego, będąc 13 razy mniej aktywny jako środek rozszerzający źrenicę i ponad 42 razy słabszy jako środek przeciwdziałający drgawkom wywoływanym przez oksytremorinę. Te dwa rodzaje prób, przeprowadzone na myszach są, odpowiednio, miarami skłonności do blokowania przez acetylocholinę, układu obwodowego i ośrodkowego. Ponadto L-632 389 zachowuje zaledwie około 1/25 aktywności antyserotoninowej związku macierzystego. Jest to prawdziwe dla tkanek obwodowych i oparte na dzia-

łaniu inhibitującym obrzęk łapy szczura spowodowany iniekcją serotoniny, jak również dla ośrodkowego układu nerwowego, co stwierdzono w próbach prowadzonych na szczurach stosując inhibitowanie u szczurów drgawek głowy wywoływanych 5-hydrokсыtryptofanem.

Dodatkową interesującą cechą L-632 389 jest to, że zmniejsza on aktywność ruchową szczurów w znacznie mniejszym stopniu niż cyproheptadyna, sugerując mniejszą tendencję do całkowitego tłumienia działania ośrodkowego układu nerwowego.

Badania toksyczności ostrej prowadzono na myszach. Przy podawaniu doustnym i dostrzewnym wartości LD 50 i poziome ufnosci 95% wynosi dla L-632 389, odpowiednio, 781 (710—860) i 191 (178—206) mg/kg.

I. Badanie apetytu

A) Porównanie L-632 389 z cyproheptadyną pod względem wielkości skutecznych dawek wywołujących łaknienie

1. Metody

Dorosłym męskim osobnikom kotów umieszczonym oddzielnie w klatkach, którym podawano do woli wodę, pozwalano jeść tylko w ciągu 3 godzin dziennie (każdego dnia o tej samej porze). Zwierzęta karmiono w ten sposób co najmniej w ciągu 4 tygodni poprzedzających eksperyment. Każdemu kotu podawano wstępnie zważone pożywienie testowe (Science Diet Foline Ration, Fiviana Foods, Inc) i po 3 godzinach określano ilość spożytego pokarmu ważąc pozostały pokarm. Pokarm podawano w nadmiarze, umożliwiając nieograniczone spożycie.

Pokarm spożyty w dniu próby porównywano z ilością spożytą w dniu bezpośrednio poprzedzającym dzień próby (porównawczym). Badany związek lub podawaną w jego miejsce dawkę 1% metylocelulozy podawano przez zgłębnik na 30 minut przed podaniem testowego pokarmu. Żadnemu kotu nie podawano badanego związku częściej niż raz na tydzień.

Przed podaniem L-632 389 i cyproheptadyny przeprowadzono w zawiesinę w 1% roztworze metylocelulozy w wodzie. Dawki były odpowiednio dopasowywane do podobnej wagi solą. Badano równolegle tę samą dawkę (np. 0,5 mg/kg) obu związków, jednak na oddzielnych grupach liczących po 10 zwierząt.

B. Krzyżowe porównanie L-632 389 i cyproheptadyny pod względem rozpiętości wzrostu zużycia pokarmu

1. Metody

Sposób, porównujący ilość przyjętego pokarmu w ciągu dwóch kolejnych dni, był taki jak opisano wyżej. Leki podawano przy trzech poziomach dawek (0,25, 0,5 i 1 mg/kg) prowadząc badania każdej dawki na oddzielnej grupie 20 kotów (tak więc całkowita liczba kotów, na których przeprowadzono tę próbę wynosiła 60). W każdej grupie 20 kotów 10 z nich otrzymywało najpierw cyproheptadynę a drugie 10 najpierw L-632 389 (tego samego dnia). W tydzień później zwierzętom, które wcześniej otrzymywały cypro-

heptadynę, podawano L-632 389 i odwrotnie. Ilość pokarmu zjadanego w dniu próby (dzień podawania leku) wyrażano w procentach ilości spożywanej w dniu porównawczym.

Do porównania wartości procentowych otrzymanych dla obu związków stosowano niesparowany test t. Wyniki, uzyskane w krzyżowych badaniach przedstawiono również „ilościowo”, określając przy każdym poziomie dawki liczbę zwierząt, wykazujących w wyniku traktowania w dniu próby wzrost spożycia pokarmu o 20% lub więcej. W ten sposób można było ustalić krzywą zależności dawka — wywołane działanie.

C. Porównanie L 632 389 i cyproheptadyny pod względem trwałości działania

1. Metody

Ogólny sposób postępowania był taki sam jak w rozdziale IA.1. Badane związki podawano jednak na 2, 6, lub 18 godzin przed podaniem testowego pokarmu, a nie w standardowym 30-minutowym odstępie pomiędzy podaniem leku a karmieniem.

W każdym przedziale czasowym L-632 389 i cyproheptadynę badano równolegle, lecz w dwóch oddzielnych grupach po 20 kotów. Łącznie do badań użyto 120 kotów, po 40 w każdym z trzech przedziałów czasowych.

II. Ośrodkowe i obwodowe działanie antycholinergiczne L-632 389 i cyproheptadyny

A. Działanie ośrodkowe

1. Metody

Żeńskim osobnikom myszy CF₁ o wadze 18—25 g na 1 godzinę przed iniekcją oksotremoriny podawano doustnie L-632 389, cyproheptadynę lub 1% roztwór metylocelulozy (1,5 mg/kg) in vivo. W pięć minut po iniekcji oksotremoriny myszy badano na drewnianym pręcie o średnicy 2,54 cm, obracającym się z prędkością 6 obrotów/minutę. Jeśli mysz była zdolna utrzymać równowagę i nie spadła z pręta w ciągu 15 sekund, uznawano ją za uchronioną przed drgawkami wywoływanymi przez oksotremorinę.

Próbie prowadzono przypadkowo, wybierając zwierzęta na ślepo. Przed każdym podaniem leku myszy selekcjonowano w celu wyeliminowania z badań wszystkich tych, które spontanicznie zeskakiwały z obracającego się pręta. Dawkę wymaganą do ochrony 50% myszy (ED₅₀) ustalano na drodze analizy regresyjnej.

2. Wyniki

Jak wskazują uzyskane rezultaty, cyproheptadyna jako czynnik przeciwdziałający skurczom wywoływanym oksotremoriną (ED₅₀ — 1,9 mg/kg wykazywała ponad 42 razy silniejsze działanie niż L-632 389 ED > 80 mg/kg).

B. Działanie obwodowe

1. Metody

Żeńskim osobnikom myszy CF₁ wstrzykiwano doustnie L-632 389, cyproheptadynę lub 1% roztwór metylocelulozy. Obwodowe działanie antycholinergiczne, to jest zdolność rozszerzania źrenicy oka oceniano mierząc średnicę źrenicy mikrometrem ocznym po 60 minutach od chwili podania badanego związku. Dawkę wymaganą do roz-

szerzenia źrenicy po 1,5 jednostek mikrometru ($ED_{1,5}$) określano na drodze analizy regresyjnej. Próby prowadzono losowo, wybierając zwierzęta do badań na ślepo.

2. Wyniki

Cyproheptadyna ($ED_{1,5} = 6$ mg/kg) była ponad 13 razy bardziej aktywna niż L-632 389 ($ED_{1,5} > 80$ mg/kg).

III. Antyserotoninergiczne ośrodkowe i obwodowe działanie L-632 389 i cyproheptadyny

A. Działanie ośrodkowe

Drgawki głowy wywoływane u gryzoni podawaniem 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) zależą od działania na ośrodkowy układ nerwowy jego dekarboksylowanego metabolitu, 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) (24). Wywołane drgawki głowy można blokować różnymi związkami, znanymi szeroko jako środki o działaniu przeciwnym do działania serotoniny (25). L-632 389 i cyproheptadynę porównywano w równoległych próbach pod względem ich działania zapobiegającego drgawkom głowy, wywoływanym przez 5-HTP.

1. Metody

Badane związki lub 1% metylocelulozę podawano doustnie szczurom na 2 godziny przed iniekcją 5-HTP (250 mg/kg dootrzewnowo). Po godzinie od chwili podania 5-HTP szczury wybierano przypadkowo i na ślepo i określano u nich drgawki głowy podczas obserwacji i w ciągu 2 minut. Dawkę badanego związku, konieczną dla zapobiegania drgawkom głowy u 50% zwierząt (ED_{50}) ustalano na drodze analizy regresyjnej.

2. Wyniki

U szczurów, traktowanych wstępnie zaróbką leku 5-HTP wywoływał drgawki głowy u 11 z 12 zwierząt (tablice 6). Zarówno cyproheptadyna ($ED_{50} = 0,36$ mg/kg) jak i L-632 389 ($ED_{50} \sim 10$ mg/kg) przeciwdziałały takiemu działaniu 5-HTP, przy czym pierwszy z tych związków jest około 20 razy silniejszy niż drugi. Wyniki te wskazują wyraźnie, że L-632 389 jest znacznie słabszy niż cyproheptadyna jako środek zapobiegający działaniu serotoniny na ośrodkowy układ nerwowy.

IV. Obwodowe działanie antyhistaminowe L-632 389 i cyproheptadyny

A. Metody

Świnkom morskimi rasy Duncan-Hartley (osobnikom męskim i żeńskim o ciężarze ciała 200—300 g) podawano doustnie badane związki na trzydzieści minut przed umieszczeniem w indywidualnych komorach i w ciągu trzech minut podawano działaniu histaminy w aerozolu (0,5% zasady). Po ekspozycji w ciągu trzech minut zwierzęta wyjmowano z komór i obserwowano w ciągu 10 minut pod kątem stwierdzenia zaburzeń w oddychaniu. W tym czasie zwierzęta, którym nie podano leku ochronnego umierały.

Skuteczność działania badanych związków określano na podstawie liczby zwierząt uchronionych przed śmiercią, zaburzeniami oddychania i konwulsjami. Dawkę ED_{50} obliczano na podstawie ilości zwierząt uchronionych przed śmiercią.

B. Wyniki

Wartość ED_{50} przy podawaniu doustnym dla

L-632 389 wynosiła 0,12 mg/kg (95% poziom ufności zawierał się w granicach 0,08—0,18 mg/kg). Cyproheptadyna, badana równolegle, miała wartość $ED_{50} = 0,29$ mg/kg przy podawaniu doustnym (95% poziom ufności zawierał się w granicach 0,19—0,45 mg/kg). Względna moc działania L-632 389 w stosunku do cyproheptadyny wynosiła 2,3 (95% poziom ufności zawierał się w granicach 1,35—4,18).

Tablica 1

Porównanie niektórych właściwości farmakologicznych L-632 389 i cyproheptadyny *

Parametr	L-632 389	Cyproheptadyna
Spożycie pokarmu (koty) zakres dawki pobudzającej łaknienie czas działania przy dawce doustnej 0,5 mg/kg wielkość wzrostu spożycia pokarmu	0,0312-8 >18 godzin ≥cyproheptadyna	0,0312-1 >0,18 godzin
Tłumienie ruchliwości (szczury)	<cyproheptadyna	
Działanie antycholinergiczne ED_{50} : ośrodkowe (myszy) $ED_{1,5}$: obwodowe (myszy)	>80 >80	1,9 6,0
Działanie antyserotoninowe ED_{50} : ośrodkowe (szczury) ED_{50} : obwodowe (szczury)	10 5,23	0,36 0,22
Działanie antyhistaminowe ED_{50} (świnki morskie)	0,12	0,29

* Wszystkie dawki wyrażono w mg/kg przy podawaniu doustnym

Z powyższych danych wyraźnie wynikają znacznie lepsze i nieoczekiwane właściwości związków otrzymywanych według wynalazku w porównaniu ze związkami znanymi.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w poniższym przykładzie wykonania.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodoru 1-

-metylo-4-/3-karboksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwu-benzo[a,d]cykloheptenyliдено-5/piperydyny (L-632 389). (Reakcję przedstawiono na schemacie 2). W kolbie, wysuszonej płomieniem i przepłukanej azotem oraz wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną z rurką wypełnioną CaCl_2 i wkraplacz umieszcza się 0,68 g (0,028 mola) wiórków magnezowych i 2 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i dodaje 0,81 g 1-metylo-4-chloropiperydyny i kryształek jodu.

Natychmiast rozpoczyna się reakcja Grignarda. Do łagodnie wrzącego pod chłodnicą zwrotną roztworu wkrapla się w ciągu godziny roztwór 5,0 g (0,0136 mola) 1-metylo-4-/3-bromo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenyliдено-5/piperydyny w 25 ml czterowodorofuranu.

Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się w ciągu czterech godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną, chłodzi do temperatury pokojowej i następnie wylewa na nadmiar pokruszonego suchego lodu. Mieszaninę poddaje się mieszanii i pozostawia do ogrzania do temperatury pokojowej. Dodaje się 150 ml eteru i 150 ml 6N kwasu solnego po czym mieszaninę poddaje się mieszanii aż do otrzymania układu dwufazowego. Kwaśną fazę wodną oddziela się i przemysła po raz drugi eterem, po czym alkalinizuje dodatkiem 40% roztworu wodorotlenku sodowego i sączy. Przezroczystą fazę wodną ekstrahuje się 200 ml eteru i następnie zakwasza 6N kwasem solnym.

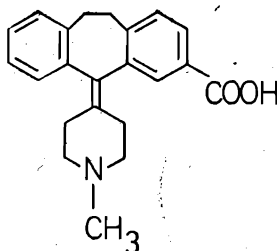
Roztwór zateża się na wyparce obrotowej w temperaturze 60—70°C do objętości około 100 ml.

Podczas zateżania z roztworu krystalizuje chlorowodorek 1-metylo-4-/3-karboksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenyliдено-5/piperydyny. Ciecz z nad osadu dekantuje się a krystaliczną pozostałość rozszlamowuje w 50 ml wody. Wodę dekantuje się a pozostałość rozciera z 50 ml absolutnego etanolu. Produkt gromadzi się przez odsączenie, przemysła zimnym absolutnym etanolem i suszy, otrzymując 1,30 g (26%) chlorowodoru 1-metylo-4-/3-karboksy-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenyliдено-5/piperydyny o temperaturze topnienia 304—307°C. Mieszanina tego produktu z produktem otrzymanym poprzednio ma temperaturę topnienia 304—307°C.

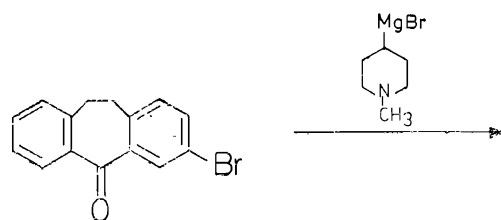
Produkt jest homogeniczny podczas chromatografii cienkowarstwowej na fluoryzującym żelu krzemionkowym przy użyciu mieszaniny n-butanol (kwas octowy) woda o stosunku składników 5/2/3 i jest homogeniczny podczas chromatografii cienkowarstwowej po zmieszaniu z autentycznym materiałem otrzymanym poprzednio.

Zastrzeżenie patentowe

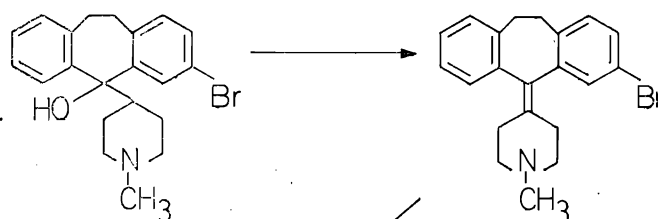
Sposób wytwarzania 10,11-dwuwodoro-3-karbokscypioheptadyny o wzorze 1, ewentualnie w postaci jej N-tlenków soli z kwasami lub estrów farmakologicznie dopuszczalnych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 poddaje się działaniu magnezu z wytworzeniem odczynnika Grignarda, który następnie traktuje się dwutlenkiem węgla, po czym ewentualnie otrzymany produkt utlenia się dalej do N-tlenku oraz ewentualnie przeprowadza w sól lub ester.



WZÓR. 1



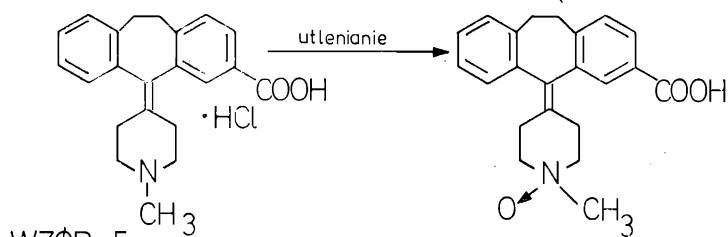
WZOR 2



WZOR 3

WZOR 4

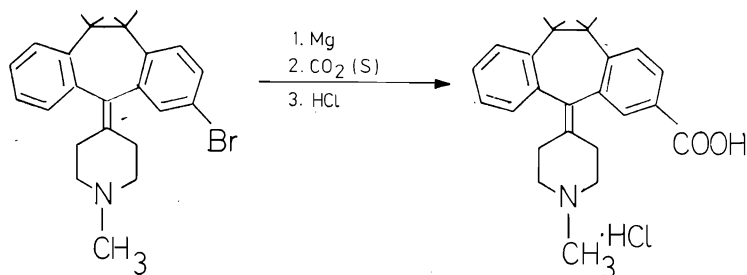
1. Mg
2. CO₂



WZOR 5

WZOR 6

SCHEMAT 1



SCHEMAT 2