

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 09 19 (P. 237442)

Pierwszeństwo: 80 09 19 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 83 02 14

Opis patentowy opublikowano: 1987 06 30

Int. Cl.⁴ C07C 39/17
C07C 43/205
C07C 49/447

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: PFIZER Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

**Sposób wytwarzania nowych 4-[2-hydroksy-4-(podstawionych)
fenylo]-naftaleno(1H)-onów-2 i ich pochodnych**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-[2-hydroksy-4-(podstawionych)fenylo]-naftaleno(1H)-onów-2 i ich pochodnych, o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, albo R_2 i R_3 razem tworzą grupę keto lub grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla, W oznacza atom wodoru, a Z oznacza grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla, przydatnych jako związki działające na centralny układ nerwowy (CNS), zwłaszcza jako środki przeciwbólowe, przeciwwymiotowe i przeciwbiegunkowe, przy czym są one pozbawione działania narkotycznego, bądź jako produkty wyjściowe do wytwarzania związków o takich właściwościach.

Pomimo dostępności wielu środków przeciwbólowych, prowadzone są na dużą skalę badania nad wynalezieniem nowych środków o ulepszonym działaniu, przydatnych do zwalczania w szerokim zakresie bólu, i których stosowaniu towarzyszą minimalne efekty uboczne. Najbardziej znany taki środek, aspiryna, nie ma praktycznego znaczenia do zwalczania silniejszego bólu i wiadomo, że wywołuje różne niepożądane działanie uboczne. Inne środki przeciwbólowe, takie jak meperydyna, kodeina i morfina stwarzają zagrożenie powstania nałogu. Dlatego oczywiste jest istnienie zapotrzebowania na ulepszone i silne środki przeciwbólowe.

Związki o działaniu przeciwbólowym, trankwilizującym i uspokajającym, przeciwłękowym i/lub przeciwdrgawkowym, moczopędnym i przeciwbie-

2

gunkowym opisano w belgijskich opisach patentowych nr nr 870 404 i 870 402. W opisie nr 870 404 opisano [2-hydroksy-4-(podstawione)fenylo]cykloalkanony i cykloalkanole a w opisie nr 870 402 pewne 2-(acylopodstawione) fenole, takie jak 2-(hydroksyalkilo)-4-(podstawione)fenole i 2-(ketoalkilo)-4-(podstawione)fenole.

W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 576 887 opisano szereg 1-(1'-hydroksy)alkilo-2-(o-hydroksy-fenylo)cykloheksanów, które wykazują działanie depresyjne na centralny układ nerwowy (CNS). W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 974 157 opisano 2-fenylocykloheksanony, które mogą być podstawione w pierścieniu fenylowym jedną lub dwoma grupami alkilowymi, hydroksylowymi lub alkoksylowymi, służące jako produkty pośrednie do wytwarzania 1-(aminoalkilo)-2-fenylocykloheksanoli, przydatnych jako środki przeciwbólowe, do znieczulania miejscowego i jako środki przeciw arytmii.

W Chemical Abstract, 85, 176952 f (1976) opisano szereg 3-fenylo- i 3-fenyloalkilocykloheksanonów jako produktów pośrednich do wytwarzania 2-aminometylo-3-fenylo) lub fenyloalkilo/cykloheksanonów, wykazujących działanie przeciwbólowe, uspokajające, antydepresyjne i przeciwdrgawkowe.

Związki o wzorze 1 i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami skutecznie działają na CNS, zwłaszcza jako środki znieczulające u ssaków, włącznie z ludźmi, i/lub jako środki przeciwwymiotne u ssaków, włącznie z ludźmi.

Związki o wzorze 1 zawierają centra asymetryczne w pozycjach 4, 4a oraz 8a, 6 i mogą oczywiście zawierać dodatkowo centra asymetryczne w podstawniku -Z-W- w pierścieniu fenylowym. Faworyzowana jest zależność trans- pomiędzy atomami wodoru w pozycjach 4a i 8a- i pomiędzy atomami wodoru w pozycjach 4- i 4a, ze względu na ich jakościowo większą aktywność biologiczną. 6-podstawione związki o wzorze 1 wykazują silną aktywność biologiczną niezależnie od tego, czy stereochemia w tej pozycji jest osiowa czy ekwatorialna.

Produkty pośrednie, przydatne do wytwarzania związków o wzorze 1 mają wzory 3, 4 i 6; w których to wzorach R_6 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, Y_1 i Y_2 razem oznaczają grupę = 0 lub grupę o wzorze 10, a R_2 i R_3 mają poprzednio podane znaczenie.

Należy zaznaczyć, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę benzylową, nie mają działania farmakologicznego wymienionego poprzednio, lecz są przydatne jako związki pośrednie do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru.

Dla wygody powyższe wzory przedstawiają związki racemiczne. Związki o ogólnych wzorach 1—4 obejmują jednak modyfikacje racemiczne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, mieszaniny diastereoizomerów i ich czyste enancjomery i diastereoizomery. Przydatność mieszanin racemicznych, mieszanin diastereoizomerów jak również czystych enancjomerów i diastereoizomerów określa się jak opisano dalej metodą oceny biologicznej.

Korzystnymi związkami ze względu na ich większą aktywność biologiczną w porównaniu z innymi związkami są te związki o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, a Z oznacza grupę alkilenową o 4—11 atomach węgla.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te z nich, w których R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, Z oznacza grupę $-C(CH_3)_2(CH_2)_6$ a W oznacza atom wodoru.

Związki o ogólnym wzorze 1 mogą służyć również jako substraty do otrzymywania związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , Z i W mają wyżej podane znaczenie dla związków korzystnych, a A i B każdy z osobna oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową odznaczających się silnymi właściwościami przeciwbólowymi, przeciwbiegunkowymi i przeciwwymiotnymi, przy czym są one pozbawione działania narkotycznego. Ponadto, korzystnymi związkami pośrednimi o wzorach 3, 4 i 6 są te związki, które służą jako związki pośrednie do wytwarzania korzystnych związków o wzorze 1.

Sposób wytwarzania nowych 4-[2-hydroksy-4-(podstawione)fenilo]-naftaleno-[1H]-onów-2 i ich pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 , Z i W mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym R_1 oznacza grupę ochronną grupy hydroksylowej, korzystnie grupę benzylową, a Z i W mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji Grignarda ze związkiem o wzorze 4, w którym R_2

i R_3 oznaczają atomy wodoru, albo R_2 i R_3 razem tworzą grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla, i ewentualnie w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę ochronną, zwłaszcza grupę benzylową, usuwa się tę grupę, ewentualnie dekatalizuje się otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 razem oznaczają grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla.

Reakcja Grignarda odpowiedniego 2-bromo-5-(Z-W-podstawiony)fenolu, którego grupa wodorotlenowa jest chroniona, o wzorze 5, z sześciowodronaftalen-(1H)-onem-2 o ogólnym wzorze 4, w którym albo R_2 i R_3 oba oznaczają atomy wodoru, albo R_2 i R_3 razem tworzą grupę o wzorze 11, jest stereoselektywna i jest zilustrowana na schemacie 1, przedstawiającą reakcję, prowadzącą do przekształcenia związku o wzorze 4a (związek o wzorze 4, w którym R_2 i R_3 razem tworzą grupę etylenodwuoksy) w związek o wzorze 1a. Wytwarzanie reagentów, 2-bromo-5-(Z-W-podstawionych)-fenoli opisano w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 4 147 872.

Odpowiednimi grupami ochronnymi są grupy nie przeszkadzające w dalszych reakcjach i które można usuwać w warunkach nie powodujących zachodzenia niepożądanych reakcji w innych miejscach tych związków lub wytwarzanych z nich produktów. Przykładowymi takimi grupami są grupy metylowa, etylowa, a korzystnie benzylowa lub podstawiona benzylowa, w której podstawnik stanowi np. grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca (Cl, Br, F, J) lub grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla, i dwumetylo-III-rzęd.-butylosililowa. Eterowe grupy ochronne lub blokujące można usuwać stosując bromowodór w kwasie octowym lub 48% wodny roztwór kwasu bromowodorowego. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze i korzystnie w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do usuwania ochronnych grup eterowych takich jak grupy metylowe lub etylowe można stosować reagenty takie jak kwas jodowodorowy, chlorowodorek lub bromowodorek pirydyny, lub n-alkilomerkaptydy litu w sześciometylofosforoamidzie. Gdy grupami ochronnymi są grupy benzylowa lub podstawiona grupa benzylowa, można je usunąć przez katalityczny rozkład wodorem. Odpowiednimi katalizatorami są pallad lub platyna, zwłaszcza osadzona na węglu. Alternatywnie, mogą być one usuwane przez solwolizę przy użyciu kwasu trójfluorooctowego. Dalsze postępowanie w celu usunięcia grupy benzylowej polega na traktowaniu n-butylolem w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji. Grupę dwumetylo-III-rzęd.-butylosililową usuwa się na drodze łagodnej hydrolizy.

Dokładna struktura chemiczna grup ochronnych w sposobie według wynalazku nie jest krytyczna. Dobór i identyfikacja odpowiednich grup ochronnych może być dokonana łatwo przez fachowca. Przydatność i skuteczność takich grup jak grupa ochronna grupy hydroksylowej określa się stosując taką grupę w zilustrowanych tu kolejnych reakcjach. Dlatego powinna to być grupa łatwo usuwalna i odtwarzająca grupy hydroksylowe. Ko-

rzystnymi grupami ochronnymi są grupy metylowa i benzyłowa, ponieważ dają się one łatwo usuwać.

2-bromo-5-(Z-W-podstawiony)fenol z ochronioną grupą hydroksylową poddaje się następnie reakcji z magnezem w obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku, zwykle w obecności promotora, np. soli miedziawych, takich jak chlorek, bromek i jodek (aby promować addycję w pozycjach 1, 4) i z odpowiednim związkami o wzorze 4. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami reakcji są cykliczne i acylowe etery, takie jak np. tetrahydrofuran, dioksan i eter dwumetylowy glikolu etylenowego (diglymu). Reagent Grignarda tworzy się w znany sposób, np. ogrzewając w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 1 mola reagenta bromowego i dwóch moli magnezu w obojętnym rozpuszczalniku, np. w tetrahydrofuranie. Otrzymaną mieszaninę oziębia się następnie do temperatury 0°C do -20°C i dodaje jodek miedziawy a po nim odpowiedni związek o wzorze 4 w temperaturze 0 do -20°C. Ilość stosowanego jodku miedziawego nie jest krytyczna i może zmieniać się w szerokich granicach. Dobra wydajność związku o wzorze 1, z ochronioną grupą hydroksylową (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza benzyłową grupę ochronną, a pozostałe podstawniki mają wyżej podane znaczenie), uzyskuje się przy stosunku molowym 0,2—0,02 mola na mol reagenta bromowego.

Związek o wzorze 1 z grupą ochronną traktuje się następnie, jeśli trzeba, odpowiednim reagentem aby usunąć grupę ochronną. Grupę benzyłową usuwa się dogodnymi sposobami opisanymi poprzednio. Gdy grupą ochronną jest grupa alkilowa (metylowa lub etylowa), usuwa się ją wspomnianymi poprzednio sposobami lub przez traktowanie np. chłorowodorkiem pirydyny. Grupę ketalową związku o wzorze 1a przekształca się, jeśli trzeba, w grupę ketonową przez traktowanie kwasem, otrzymując związek o wzorze 1b.

W większości przypadków w sposób wytwarzania związków o wzorze 1 zachowuje się jednak grupę ochronną w ciągu całego procesu i nie usuwa jej aż do osiągnięcia przedostatniego lub ostatniego etapu procesu.

Pożądany związek wyjściowy o wzorze 4a wytwarza się w kolejnych reakcjach przedstawionych na schemacie 2. Jak, przedstawiono na tym schemacie, odpowiedni 3-karboksycykloheksanon-3 o wzorze 7; katalizuje się, stosując glikol alkilenny o 2—4 atomach węgla. Katalizowany produkt estryfikuje się następnie w niekwaśnych warunkach, stosując siarczan dwumetylowy, w obecności węgla potasu. Nienasycony ester o wzorze 8 przekształca się następnie w keton o wzorze 6a w reakcji z zawierającym metal dwumetylohydrazonem acetonu. Reakcja polega na wprowadzeniu metalu do dwumetylohydrazonu acetonu w reakcji z odpowiednim litującym środkiem, takim jak n-butylolit lub dwuizopropylamidolit w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, takim jak tetrahydrofuran, prowadzonej w temperaturze 0°C lub niższej. Litowany dwumetylohydrazon acetonu reaguje się następnie z roztworem jodku miedziawego i siarczku dwuizopropylu w tetrahydrofuranie lub innym rozpuszczalniku obojętnym

dla przebiegu reakcji, w temperaturze -78 — -50°C. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnosi się stopniowo do około 0°C w ciągu 0,5—1 godziny i następnie obniża do -78°C. Tak otrzymany miedzian reaguje się następnie z nienasyconym estrem o wzorze 8, wytwarzając dwumetylohydrazon estru o wzorze 6a. Utleniająca hydroliza dwumetylohydrazonu przy użyciu np. wodnego roztworu nadjodanu sodu przy pH 7 lub chlorku miedziowego w mieszaninie woda-tetrahydrofuran przy pH 7 daje ester związku o wzorze 6a. Hydroliza (zymdłanie) estru daje związek o wzorze 6a.

Keton o wzorze 6a przeprowadza się w lakton enolowy o wzorze 3a przez traktowanie octanem sodu w bezwodniku octowym w podwyższonej temperaturze, np. w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Można stosować oczywiście inne warunki odwadniające.

Lakton enolowy traktuje się następnie wodorkiem dwuizobutyloglinu w rozpuszczalniku obojętnym dla reakcji, w temperaturze -20°C lub niższej. Innymi przydatnymi środkami redukującymi są wodorek trój-II-rzęd.-butylolitu, 9-boro-dwucyklo[3.3.1]nonan i trój-III-rzęd.-butoksyglinowodorek litowy. Tak otrzymany ketoaldehyd, który jest w stanie równowagi z odpowiednim laktalem o wzorze 3b, cyklizuje się następnie na drodze międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej przy użyciu drugorzędowej aminy, korzystnie pirolidyny, i kwasu octowego jako katalizatora, wytwarzając dwucykliczny keton o wzorze 4a.

Alternatywnie, związek o wzorze 4a korzystnie wytwarza się w reakcji jednoetylenowego ketalu dekahydronaftalenodionu-2,6 z dwuizopropylamidolitem, prowadzonej w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, np. w tetrahydrofuranie, początkowo w temperaturze -50°C — -78°C, z następnym ogrzewaniem do temperatury pokojowej. Mieszaninę ochładza się następnie do temperatury -10°C do +10°C i traktuje dwusiarczkiem dwufenylnu. Utlenianie tak otrzymanego 6-jednoetylenowego ketalu 3-alfa-fenylotidekahydronaftalenodionu-2,6 nadkwasem takim jak kwas m-chloronadlenobenzoowy w temperaturze 0°C—20°C, w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji (CH₂Cl₂) daje odpowiednią pochodną fenylsulfenylową. Związek ten można wytwarzać jednoetapowo poddając ketal jednoetylowy dekahydronaftalenodionu-2,6 reakcji z alkilofenylsulfonianem prowadzonej w obecności wodorku metalu alkalicznego w temperaturze około 0°C w diglymie.

Traktowanie pochodnej fenylsulfonylowej stałą zasadą (CaCO₃) w toluenie w temperaturze 110°C daje związek o wzorze 4a. Właściwości przeciwbólowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczano w próbach przy użyciu stymulowanych chemicznie bodźców bólowych.

Tłumienie spazmu wywołanego działaniem fenyllobenzochinonu.

Grupy po 5 myszy gatunku Carworth Farms traktowano wstępnie podskórnie lub doustnie roztworem soli fizjologicznej, morfiną, kodeiną lub badanym związkiem. Dwadzieścia minut (przy podawaniu podskórnym) lub pięćdziesiąt minut (przy podawaniu doustnym) później, każdej grupie wstrzy-

knięto dootrzewnowo fenylobenzochinon, znany środek drażniący, wywołujący skurcze brzucha. Mysz obserwowano w ciągu 5 minut na występowanie lub brak spazmu, rozpoczynając obserwację 5 minut po wstrzyknięciu środka drażniącego. Określano MPE_{50} leku podanego wstępnie jako środek blokujący spazm.

Wyniki opisanych prób rejestrowano jako procent maksymalnego możliwego działania i określano skrótowo jako % MPE. Wartości % MPE każdej grupy porównywano statystycznie z % MPE standardu i wartościami uzyskanymi dla badań kontrolnych, czyli przed podaniem leku. Wartość % MPE obliczano następująco:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{czas badania} - \text{czas kontroli}}{\text{skrócenie czasu} - \text{czas kontroli}} \times 100$$

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosowane jako środki przeciwbólowe do podawania doustnego albo drogą pozajelitową zestawione są korzystnie w postaci kompozycji. Kompozycje takie zawierają nośnik farmaceutyczny dobrany w zależności od zamierzonej drogi podawania i zasad postępowania leczniczego. Przykładowo, kompozycje mogą mieć postać tabletek, pigułek, proszków lub granulek zawierających takie zaróbki, jak skrobia, cukier mleczny, pewne typy gliniek i podobne. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub równorzędnych rozczynników. Kompozycje do podawania doustnego mogą mieć postać zawiesin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, które mogą zawierać środki zapachowe i barwiące. Dla większości zastosowań, do podawania doustnego preparatów farmaceutycznych, zawierających jako substancję leczniczą związki otrzymane sposobem według wynalazku, odpowiednie są tabletki lub kapsułki zawierające od około 0,01 do około 100 mg substancji czynnej.

Dawkę leku najbardziej odpowiednią dla indywidualnego pacjenta, ustala lekarz biorąc pod uwagę wiek, wagę i reakcję chorego, jak również drogę podawania leku. Jednak na ogół, początkowa dawka przeciwbólowa podawana dorosłemu może zawierać się w zakresie od około 0,1 do około 750 mg dziennie, w dawce pojedynczej lub podzielonej. W wielu przypadkach przekraczanie dziennej dawki 100 mg nie jest potrzebne. Odpowiednie dawki doustne zawarte są w zakresie od około 1,0 do około 300 mg/dzień, a dawki korzystne zawarte są w zakresie od około 1,0 do około 50 mg/dzień. Odpowiednia dawka pozajelitowa wynosi od około 0,1 do około 100 mg/dzień a dawka korzystna wynosi od około 0,1 do około 20 mg/dzień.

Dawka dzienna leku może być podawana jednorazowo lub w kilku porcjach, jak wspomniano poprzednio, które dają łącznie dawkę dzienną, skuteczną w określonym zakresie użyteczności.

Kompozycje farmaceutyczne zawierające jako substancję czynną związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być przygotowywane w postaci preparatów stałych lub ciekłych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Kapsułki zawierające jako substancję czynną związek otrzymany sposobem według wynalazku wytwarza się przez zmieszanie 1 części wagowej substancji czyn-

nej z 9 częściami wagowymi takiej zaróbki jak skrobia lub cukier mleczny a następnie przez umieszczenie tej mieszaniny w zamykanych kapsułkach żelatynowych tak, aby każda kapsułka zawierała 100 części mieszaniny. Tabletki zawierające substancję czynną otrzymaną sposobem według wynalazku wytwarza się przez zestawienie odpowiednich mieszanin leku i standardowych składników używanych do przygotowywania tabletek, takich jak skrobia, środki wiążące i smarujące, w taki sposób, aby każda tabletka zawierała od 0,10 do 100 mg substancji czynnej.

Zawiesiny i roztwory zawierające związek otrzymany sposobem według wynalazku o wzorze 1, zwłaszcza taki, w którym OR_1 oznacza grupę hydroksylową, są często przygotowywane bezpośrednio przed użyciem, w celu uniknięcia kłopotów z zachowaniem trwałości zawiesin lub roztworów, na przykład wytrącania się substancji czynnej podczas przechowywania. Kompozycje odpowiednie do takich celów są zwykle preparatami stałymi, które rozcieńcza się w celu wstrzyknięcia.

Stosując opisane poprzednio postępowanie badano aktywność przeciwbólową związku wytwarzanego sposobem według wynalazku o wzorze 9, w którym A, B, R_2 i R_3 mają znaczenie podane w tabeli.

W tabeli skrót PBQ oznacza próbę tłumienia spazmu, wywołanego działaniem fenylobenzochinonem.

Tabela

Aktywność przeciwbólowa — MPE_{50} , mg/kg
Droga podawania — podskórnie

Związek o wzorze 9				PBQ
A	B	R_2	R_3	
		H	H	3,19

Właściwości związków o wzorze 1 polegające na działaniu przeciwwymiotnym określano u nieuspionych, nieunieruchomionych kotów według postępowania opisanego w Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 160, 437—440 (1979).

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są substancjami o działaniem przeciwwymiotnym przy podawaniu doustnym lub pozajelitowym, przy czym podaje się je korzystnie w postaci kompozycji. Kompozycje takie zawierają nośnik farmaceutyczny dobrany w zależności od zamierzonej drogi podawania i zasad postępowania leczniczego. Na przykład, kompozycje mogą mieć postać tabletek, pigułek, proszków lub granulek zawierających takie zaróbki jak skrobia, cukier mleczny, pewne rodzaje gliniek i podobne. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub równorzędnych zaróbek. Kompozycje do podawania doustnego mogą mieć postać zawiesin, dyspersji, roztworów, emulsji, syropów i eliksirów, które mogą zawierać środki zapachowe i barwiące. Dla większości zastosowań do podawania doustnego preparatów farmaceutycznych zawierających jako substancję leczniczą związki otrzymane sposobem według wynalazku odpowiednie są tabletki lub

kapsułki zawierające od około 0,01 do około 100 mg substancji czynnej.

Dawkę leku, najbardziej odpowiednią dla indywidualnego pacjenta, ustala lekarz biorąc pod uwagę wiek, wagę i reakcję chorego, jak również drogę podawania leku. Jednak na ogół początkowa dawka przeciwwymiotna leku odpowiada ilości skutecznie zapobiegającej mdłościom. Dawka taka dla dorosłych może zawierać się w zakresie od 0,01 do 500 mg dziennie w dawce pojedynczej lub podzielonej. W wielu przypadkach nie ma potrzeby przekraczania 100 mg dziennie. Odpowiednie dawki doustne zawarte są w zakresie od około 0,01 do około 300 mg/dzień, a dawki korzystne zawarte są w zakresie od około 0,10 do około 50 mg/dzień. Odpowiednia dawka pozajelitowa wynosi od około 0,01 do około 100 mg/dzień, a dawka korzystna wynosi od około 0,01 do około 20 mg/dzień.

Użyteczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jako substancji czynnych kompozycji przeciw biegunkom określano zmodyfikowaną metodą Naimegeersa i in., *Modern Pharmacology-Toxicology*, Willem van Bever and Harbans Lal, Kds., 7, 68—73 (1976). Na ogół poziomy dawkowania i drogi podawania związków jako substancji przeciwdziałających biegunkom jest podobne jak w przypadku stosowania ich jako leków przeciwbólowych.

Poza omówionymi zastosowaniami związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują również aktywność jako substancje uspokajające, przeciwdziałające drgawkom, moczopędne i jako substancje łagodzące niepokój lub lęk.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. Przykłady IV—IX dotyczą wytwarzania produktów wyjściowych.

Przykład I. Wytwarzanie 3,4-alfa,4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]naftalen-(1H)-onu-2.

Do 641 mg (27,7 mmola) metalicznego magnezu dodawano powoli roztwór 5,20 g (13,4 mmola) 1-bromo-2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu w 27 ml czterowodorofuranu. Po 5 minutowym okresie inicjacji szybkość dodawania regulowano tak, żeby roztwór utrzymywać w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość mieszano w ciągu dalszych 30 minut, ochładzając do temperatury 25°C a następnie ochłodzono do temperatury -15°C i dodano 127 mg (0,668 mmola) jodku miedziawego. Całość mieszano w ciągu 5 minut, a następnie w ciągu 10 minut dodano roztwór 1,8 g (12,2 mmola) trans-4a, 5,6,7,8,8a - sześciowodoronaftalen-(1H)-onu-2 w 10 ml czterowodorofuranu. W połowie dodawania naftalenu do mieszaniny dodano drugą porcję 127 mg (0,668 mmola) jodku miedziawego. Całość mieszano w ciągu dalszych 5 minut a następnie dodano 250 ml zimnego, nasyconego roztworu chlorku amonu i 250 ml eteru. Wyciąg eterowy gwałtownie ochłodzonej mieszaniny przemyto raz 250 ml nasyconego roztworu chlorku amonu, suszono siarczanem magnezu i odparowano, otrzymując olej. Surowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej ze 150 g żelu krzemionkowego eluowanego 10 ml frakcjami 15% mieszaniny eter-eter naftowy i otrzymano 3,45 (62%) tytułowego związku w postaci

oleju. Widmo podczerwieni IR (CHCl_3): 1724, 1626 i 1582 cm^{-1} . Jon masowy MS (m/e): 460 (M^+), 440, 375, 369, 363, 351 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,88 (m, terminalna grupa metylowa), 1,23 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,12 (s, benzylova grupa metylenowa), 6,90 (dd, $J=8$ i 2Hz, ArH), 6,90 (d, $J=2$ Hz, ArH) 7,12 (d, $J=8$ Hz, ArH) i 7,42 (s, PhH).

Przykład II. Wytwarzanie 3,4-alfa-4a-beta,5,6,7,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenilo]naftalen-(1H)-onu-2.

Mieszaninę 1,00 g (2,18 mmola) 3,4-alfa,4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]naftalen-(1H)-onu-2 otrzymanego jak opisano w przykładzie I, i 300 mg 5% Pd/C/50% H_2O w 15 ml etanolu mieszano pod ciśnieniem $0,980665 \cdot 10^2$ KPa wodoru w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną sączono przez ziemię okrzemkową z użyciem octanu etylu i przesącz odparowano do postaci oleju. Surowy olej oczyszczano na kolumnie chromatograficznej z 40 g żelu krzemionkowego eluowanego 10 ml frakcjami mieszaniny 2:1 pentan:eter, otrzymując 606 mg (76%) tytułowego związku w postaci oleju. Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 3571, 3333, 1712, 1628 i 1587 cm^{-1} . Jon masowy MS (m/e): 370 (M^+), 352, 285 i 273. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,82 (terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,45 (s, OH), 6,8 (m, ArH) i 7,03 (d, $J=8$ Hz, ArH).

Przykład III. Wytwarzanie ketalu 6-etylenowego 3,4alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-sześciowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-naftaleno-(1H)-(7H)-dionu-2,6.

Postępując jak w przykładzie I, poddano reakcji 23,3 g (60 mmola) 1-bromo-2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu i 10,0 g (48,1 mmola) ketalu 6-etylenowego trans-4a,5,8,8a-czterowodoro-naftaleno-(1H)-(7H)-dionu-2,6, otrzymując 9,94 g (40%) tytułowego związku w postaci oleju. Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 1712, 1613 i 1575 cm^{-1} . Jon masowy HRMS (m/e): 518.3390 (M^+ , obliczono dla $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4$: 518.3392), 433, 273, 243, 153, 140 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,82 (m, terminalna grupa metylowa) 1,23 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,83 (bs, grupa ketalu etylenowego), 5,05 (s, grupa metylenowa eteru benzylowego), 6,84 (d, $J=2$ Hz, ArH), 6,84 (dd, $J=8$ i 2Hz, ArH), 7,08 (d, $J=1$ Hz, ArH) i 7,37 (s, PhH).

Przykład IV. Wytwarzanie 3-benzylloksybenzo-oesanu metylu.

Mieszaninę 1564 g (10,2 mmola) 3-hydroksybenzo-oesanu metylu, 1407,6 g (10,2 mola) węglanu potasu i 1285,2 g (10,2 mola) chlorku benzylu w 5 l acetonu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin. Mieszaninę reakcyjną następnie ochłodzono, przesączono i przesącz odparowano. Pozostałość krystalizowano w małej objętości pentanu i otrzymano z ilościową wydajnością związek tytułowy. Temperatura topnienia 74—77°C (pentan). Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 1724, 1587, 1486 i 1449 cm^{-1} . Jon masowy MS (m/e): 142 (M^+), 211 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 3,95 (s, grupa metylowa), 5,10 (s, grupa

metylenowa), 7,2 (m, ArH), 7,35 (m, PhH i 7,65 m, ArH).

Analiza:

Obliczono dla $C_{15}H_{14}O_3$: C 74,38 H 5,78
znaleziono: C 74,58 H 6,09.

Przykład V. Wytwarzanie 3-benzyloksi-benzenopropanolu-2.

Do roztworu 2,2 mola jodku metylomagnezu w 1,5 l eteru o temperaturze 0°C dodano roztwór 200 mg (1,06 mola) 3-benzyloksi-benzoesanu metylu w 500 ml eteru i 500 ml czterowodorofuranu. Całość mieszano 3 godziny a następnie dodano do 1,5 l lodowato zimnego, nasyconego roztworu chlorku amonu i 2 l eteru. Wyciąg organiczny suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. W wyniku krystalizacji surowego oleju w eterze naftowym otrzymano 186 g (93%) tytułowego związku. Temperatura topnienia 45–48°C (eter naftowy). Widmo w podczerwieni IR ($CHCl_3$): 3509, 3333, 1587, 1570, 1475 i 1443 cm^{-1} . Jon masowy: 242 (M^+), 225 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$) δ 1,85 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 2,05 (s, OH), 5,1 (s, benzyłowa grupa metylenowa), 7,2 (m, ArH) i 7,45 (bs, PhH).

Przykład VI. Wytwarzanie 2-(3-benzyloksi-fenilo)-2-chloropropanu.

Mieszaninę 200 g (0,826 mola) 3-benzyloksi-benzenopropanolu-2 w 50 ml heksanu i 1 litr stężonego kwasu solnego wstrząsano 15 minut w rozdzielaczu o pojemności 2 l. Warstwę organiczną usunięto i przemyto nasyconym wodorowęglanem sodu. Zobojętniony wyciąg organiczny suszono siarczanem magnezu i odparowano, otrzymując z ilościową wydajnością związek tytułowy w postaci oleju. Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$): δ 1,98 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,03 (s, benzyłowa grupa metylenowa) 6,8–7,7 (m, ArH) i 7,38 (bs, PhH). 2-(3-benzyloksi-fenilo)-2-bromopropan.

W podobny sposób z 5,0 g (20,6 mmola) 3-benzyloksi-benzenopropanolu-2 i 200 ml 35% kwasu bromowodorowego otrzymuje się z ilościową wydajnością tytułowy związek w postaci oleju. Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$): δ 2,14 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,00 (s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,6–7,5 (m, ArH) i 7,33 (bs, PhH).

Przykład VII. Wytwarzanie 1-benzyloksi-3-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu.

Do mieszaniny 10,1 mmola bromku n-heksylo-magnezu w 5 ml heksanu o temperaturze 0°C dodano kroplami roztwór 2 g (7, 69 mmola) 2-(3-benzyloksi-fenilo)-2-chloropropanu w 14 ml heksanu. Całość mieszano dalsze 5 minut a następnie wprowadzono do 500 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i 300 ml eteru. Wyciąg organiczny suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. Olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej ze 150 g żelu krzemionkowego eluowanego heksanem i otrzymano 841 mg (35%) tytułowego związku w postaci oleju. Widmo w podczerwieni IR ($CHCl_3$): 1600, 1575, 1481, 1471 i 1447 cm^{-1} . Jon masowy MS (m/e): 310 (M^+), 225 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$): δ 0,84 (terminalna grupa metylowa) i 1,28 (s, dwie geminalne grupy metylo-

we), 5,04 (s, benzyłowa grupa metylenowa) 6,7–7,6 (m, ArH) i 7,42 (bs, PhH).

Przykład VIII. Wytwarzanie 2-benzyloksi-1-bromo-4-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu.

Do roztworu 42,6 g (0,134 mola) 1-benzyloksi-3-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu i 12,2 g (0,200 mola) III rzęd.-butyloaminy w 300 ml dwuchlorometanu o temperaturze $-78^\circ C$ dodano roztwór 27,2 g (0,151 mola) bromu w 100 ml dwuchlorometanu. Mieszaninę reakcyjną pozwolono następnie ogrzewać się do temperatury 25°C i wprowadzono do 500 ml nasyconego roztworu siarczku sodu i 500 ml eteru. Wyciąg organiczny przemyto dwiema 500 ml porcjami nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej z 500 g żelu krzemionkowego eluowanego 10% mieszaniną eter-heksan i otrzymano 41,9 g (80%) tytułowego związku w postaci oleju. Widmo w podczerwieni IR ($CHCl_3$): 1587, 1570 i 1481 cm^{-1} . Jon masowy MS (m/e): 390, 388 (M^+), 309, 299 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$): δ 0,80 (m, terminalna grupa metylowa), 1,20 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,05 (s, benzyłowa grupa metinowa), 6,8 (m, ArH) i 7,35 (m, ArH i PhH).

Przykład IX. Wytwarzanie ketalu 6-etylenowego trans-4a,5,8,8a-czterowodoronaftaleno-(1H), (7H-dionu)-2,6.

a) Ketal 6-jednoetylenowy 3-alfa-fenylotio-dziesięciowodoronaftalenodionu-2,6.

Do roztworu 3,98 ml (22 mmoli) dwuizopropylolaminy w 22 l czterowodorofuranu o temperaturze $-78^\circ C$ dodano 8,4 ml (21 mmoli) 2,5 M roztworu n-butyloaminy w heksanie. Otrzymany roztwór mieszano 30 minut w temperaturze $-78^\circ C$. Powoli dodawano roztwór 2,10 g (10 mmoli) ketalu jednoetylenowego dziesięciowodoronaftalenodionu-2,5 w 5 ml czterowodorofuranu i otrzymany roztwór mieszano 30 minut w temperaturze $-78^\circ C$ i 30 minut w temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny ochłodzono do temperatury 0°C i szybko dodano 4,79 g (22 mole) dwusiarczku dwufenyłu. Reagujący roztwór ogrzano do temperatury pokojowej, mieszano 1 godzinę a następnie zahartowano dodatkiem 250 ml eteru — 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu. Wyciąg organiczny suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. Surowy olej oczyszczano na kolumnie chromatograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego eluowanego 50% mieszaniną eter-heksan, otrzymując 947 mg (krystalizowanego z eteru dwuizopropylowego) (30%) izomeru 3-alfa tytułowego związku. Temperatura topnienia 127–130°C (z eteru dwuizopropylowego). Magnetyczny rezonans protonowy PMR ($CDCl_3$): δ 0,95–2,4 (m), 2,95 (m, aksialny metin 1,3 do aksialnej siarki), 3,70 (m, alfa metin do siarki), 4,00 (s, etylenowa grupa ketalowa) i 7,30 (m, PhH). Jon masowy (m/e): 318 (M^+), 209, 181, 125, 109, 99 i 86. Widmo w podczerwieni IR ($CHCl_3$): 1706, 1600 i 1582 cm^{-1} .

b) Ketal 6-jednoetylenowy 3-alfa-fenylotio-sulfonyldziesięciowodoronaftalenodionu-2,6.

Do roztworu 912 mg (2,87 mmola) ketalu 6-jednoetylenowego 3-alfa-fenylotiodziesięciowodoronaftalenodionu-2,6 w 50 ml dwuchlorometanu o tempe-

raturze 0°C dodano powoli roztwór 494 mg (2,57 mmola) kwasu m-chloronadbenzoesowego w 20 ml dwuchlorometanu. Całość mieszano 2 godziny w temperaturze 0°C do 20°C a następnie dodano do mieszaniny 250 ml eteru — 250 ml 10% siarczku sodu. Wyciąg organiczny przemyto dwukrotnie 250 ml porcji nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. Surowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 50 g żelu krzemionkowego eterem, otrzymując 850 mg (87%) tytułowego związku w postaci oleistej mieszaniny diastereoizomerów. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): 0,9—2,8 (m), 3,46 (m, alfa-metin do siarki), 3,92 i 4,00 (s, etylenowa grupa ketalu) i 7,55 (m, PhH).

Do zawiesiny 21,9 g (0,547 mola) wodorku potasu w 200 ml dwumetoksyetanu o temperaturze 0°C dodano 43,2 g (0,277 mola) fenylsulfonianu metylu. Do otrzymanej mieszaniny dodano kroplami w ciągu 30 minut, roztwór 49,6 g (0,236 mola) ketalu jednoetylenowego dziesięciowodoronaftalenodionu-2,6 w 150 ml dwumetoksyetanu. Całość mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C a następnie ochłodzono przez powolne dodanie 9 ml (0,5 mola) wody. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną dodano do mieszaniny 150 ml eteru — 150 ml dwuchlorometanu — 125 ml 6 N roztworu HCl — 375 ml nasyconego roztworu chlorku sodu. Warstwę wodną ekstrahowano porcją 150 ml dwuchlorometanu. Połączone wyciągi organiczne suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci półstałej. W razie potrzeby, produkt może być oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej w opisany wyżej sposób. Jednak można używać otrzymany produkt w następnym etapie c) bez oczyszczania.

c) Ketal 6-etylenowy trans-4a,5,8,8a-czterowodoronaftaleno-(1H),(7H)-dionu-2,6.

Surowy produkt otrzymany jak opisano wyżej mieszano w 1 litrze toluenu z 28,8 g (0,268 mola) węglanu wapnia i ogrzewano w ciągu 30 minut w

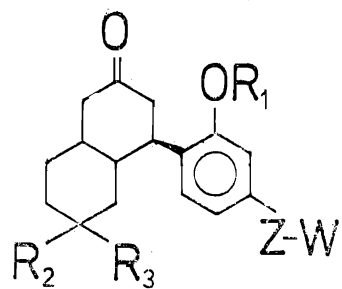
temperaturze 110°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, odsączono przez siarczan magnezu i przesącz odparowano w wyparce obrotowej otrzymując olej, który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 500 g żelu krzemionkowego eluowanego mieszaniną 39% eter-heksan, otrzymując 40 g (81%) tytułowego związku. Temperatura topnienia: 58—59°C (z eteru dwuizopropylowego). Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 1681, 1658 (krawędź) i 1613 cm^{-1} . Magnetyczny rezonans protonowy PMR (100 MHz, CDCl_3): δ 1,32—2,62 (m), 4,00 (s, etylenowa grupa ketalu), 5,97 (dd, $J=10$ i 3Hz), olefina) i 6,71 (dd, $J=10$ i 2Hz, olefina). Jon masowy HRMS (m/e): 208.1099 (M^+), 180, 179, 172, 170, 153 i 99 (100%).

Analiza:

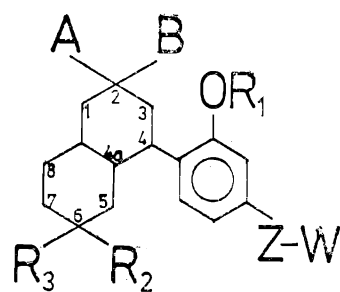
Obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$:	C 69,21	H 7,74
znaleziono:	C 69,11	H 7,49.

Zastrzeżenie patentowe

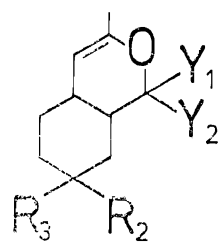
Sposób wytwarzania nowych 4-[2-hydroksy-4-(podstawionych)fenylo]naftaleno-(1H)-onów-2 i ich pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę benzyłową, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru, albo R_2 i R_3 razem tworzą grupę keto lub grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla, W oznacza atom wodoru, a Z oznacza grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym R_1 oznacza grupę ochronną grupy hydroksylowej, korzystnie grupę benzyłową, a Z i W mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji Grignarda ze związkiem o wzorze 4, w którym R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru albo R_2 i R_3 razem tworzą grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla i ewentualnie w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę ochronną, zwłaszcza grupę benzyłową, usuwa się tę grupę, ewentualnie deketalizuje się otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 razem oznaczają grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla.



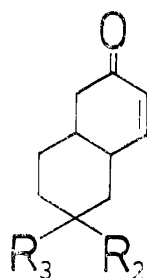
Wzór 1



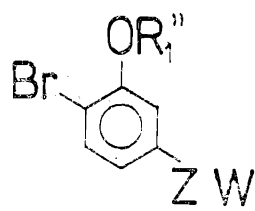
Wzór 2



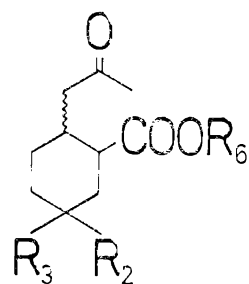
Wzór 3



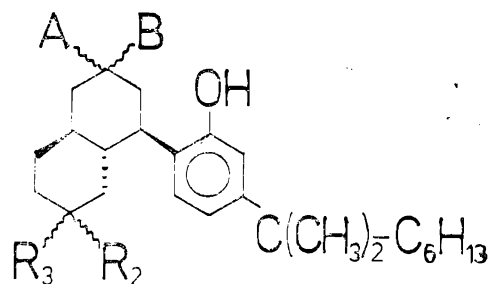
Wzór 4



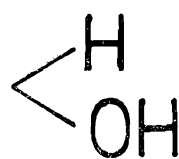
Wzór 5



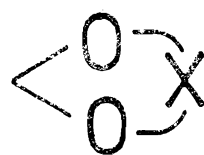
Wzór 6



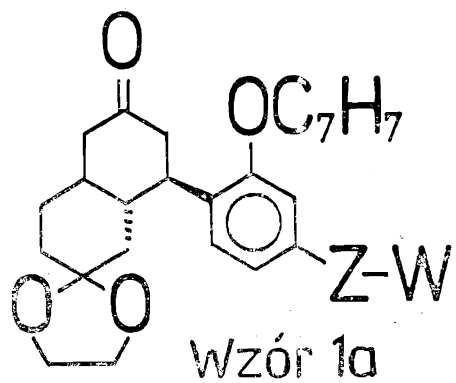
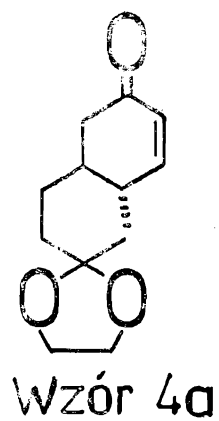
Wzór 9



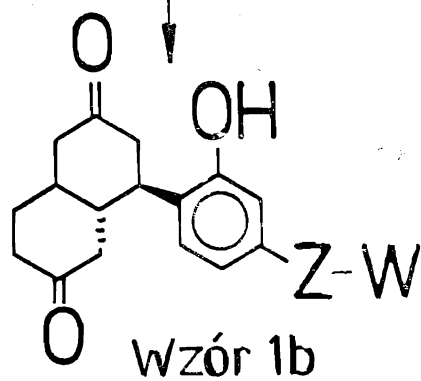
Wzór 10

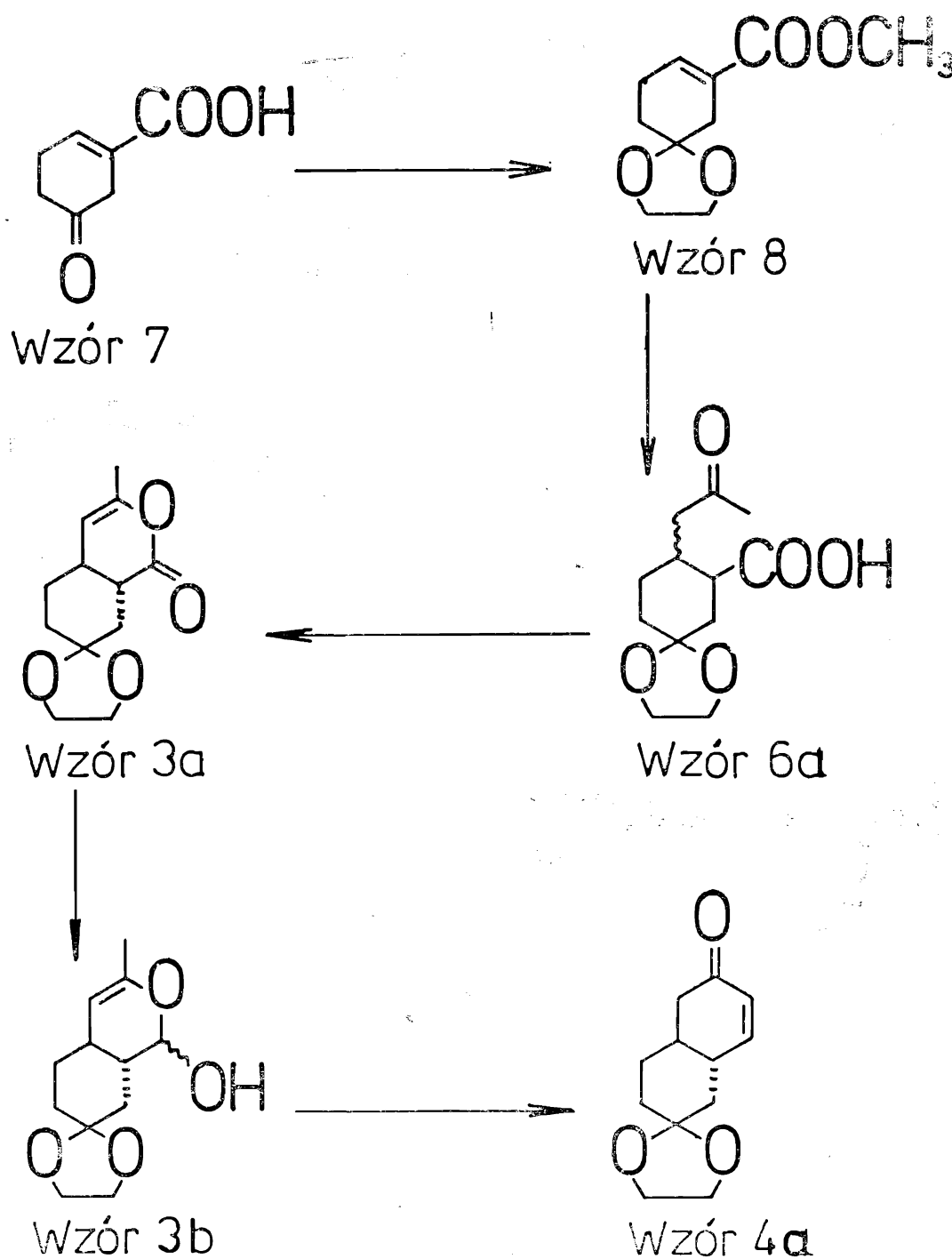


Wzór 11



(C₇H₇ = benzył)





Schemat 2