



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

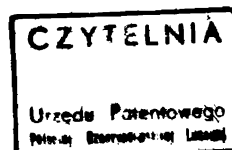
Zgłoszono: 84 05 17 (P. 254245)

Pierwszeństwo: 83 05 17 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 86 12 16

Opis patentowy opublikowano: 89 04 15

Int. Cl.⁴ C07C 91/10
C07C 93/02
C07C 93/12
C07D 233/54
C07D 295/04



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych polikarbocyklicznych aromatycznych aminoalkanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych polikarbocyklicznych aromatycznych aminoalkanoli, będących pochodnymi alkanoli, u których stwierdzono występowanie aktywności biocydalnej, a zwłaszcza pochodnych aminoalkanoli zawierających poliizocykliczny aromatyczny układ pierścieniowy.

W Gazz. Chim. Ital., 93, 118 /1963/ opisano sposób wytwarzania 2-fenylometyloamino-2-metylopropanodiolu-1,3, jednakże nie ujawniono dla tego związku żadnej aktywności przeciwnowotworowej. W Arzneim. Forsch. Drug Res., 32 II, 1013 /1982/ ujawniono dwa analogi nitracyny /1-nitro-9-/13'-dwumetyloaminopropylo/amino/akrydyny/ zawierające ugrupowanie 2-amino-2-metylopropanodiolu-1,3 i tris/hydroksymetylo/metyloaminy, stwierdzając u nich, w mysich układach screeningowych, aktywność przeciwnowotworową. Obecnie wynaleziono klasę nowych poliizocyklicznych aromatycznych pochodnych alkanoli, wykazujących aktywność biocydalną.

Niniejszy wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych podstawionych polikarbocyklicznych aromatycznych aminoalkanoli o ogólnym wzorze 1 i ich eterów jednometylowego lub jednoetylowego, przy czym związek o wzorze 1, włączając w to jego etery, zawiera ogółem nie więcej niż 28 atomów węgla, oraz ich estrów lub soli, w którym to wzorze 1 Ar oznacza grupę o wzorze 4, 5, 6, 7, 8 lub 9, ewentualnie podstawioną jed-

2

nym lub dwoma podstawnikami, które razem zawierają ogółem nie więcej niż 4 atomy węgla i które są takie same lub różne, i oznaczają chlorowec, grupę cyjanową, grupę C₁₋₃-alkilową lub C₁₋₃-alkoksyłową, każda ewentualnie podstawiona grupą hydroksylową lub C₁₋₂-alkoksyłową, grupę C₁₋₃-alkilową lub C₁₋₂-alkoksyłową podstawioną chlorowcem, grupę o wzorze S/O/R⁵, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, a R⁵ oznacza grupę C₁₋₂-alkilową ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub C₁₋₂-alkoksyłową, albo grupa o symbolu Ar jest ewentualnie podstawioną grupą o wzorze NR⁶R⁷, zawierającą nie więcej niż 5 atomów węgla, w którym to wzorze R⁶ i R⁷ są takie same lub różne i każdy oznacza grupę C₁₋₃-alkilową, albo grupa o wzorze NR⁶R⁷ tworzy pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny zawierający 0-2 nienasycone wiązania i ewentualnie zawierający jeden lub dwa dodatkowe heteroatomy, R¹ oznacza grupę C₁₋₃-alkilową podstawioną grupą hydroksylową, R² oznacza wodór, grupę C₁₋₃-alkilową lub hydroksymetylową, R³ i R⁴ są takie same lub różne i każdy oznacza wodór, grupę metylową lub etylową, przy czym R¹, R², R³ i R⁴ razem zawierają nie więcej niż 5 atomów węgla, albo ugrupowanie zawierające podstawniki R¹-R⁴, przedstawione wzorem 10 stanowi grupę o wzorze 11, w którym ugrupowanie $\text{---}\overset{\text{C}}{\text{---}}\overset{\text{C}}{\text{---}}$ oznacza pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy nasycony pierścień izocykliczny,

zawierający dwie lub trzy grupy hydroksylowe, R⁸ oznacza wodór, grupę metylową lub hydroksymetylową, R⁹ i R¹⁰ są takie same lub różne i każdy oznacza wodór lub grupę metylową, R¹¹ oznacza wodór, grupę hydroksylową, metylową lub hydroksymetylową, przy czym R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ i pierścień $\text{—}\overset{\text{C}}{\text{—}}\overset{\text{C}}{\text{—}}$ razem zawierają mniej niż 7 atomów węgla.

Korzystnie, w przypadku gdy Ar oznacza 1- lub 9-antracenył, aromatyczny układ pierścieniowy jest podstawiony. Korzystnie Ar oznacza 6-chryzenyl albo 3- lub 7-fluorantenyl.

Do szczególnie korzystnych podstawników pierścienia aromatycznego należą grupy C₁₋₂-alkilowa lub C₁₋₂-alkoksyłowa, każda ewentualnie podstawiona chlorem, grupą hydroksylową lub metoksyłową, lub grupa o wzorze S/O_nR⁵, albo chlor, grupa imidazolilowa, morfolinowa, cyjanowa, brom. Korzystnymi podstawnikami są: chlor, grupa 2-chloroetylowa lub grupa o wzorze OCH₂CH₂R¹², w którym R¹² oznacza wodór, grupę hydroksylową lub metoksyłową, albo grupę o wzorze S/O_nCH₃, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2. Podstawniki mogą być przyłączone w każdej odpowiedniej pozycji pierścienia aromatycznego. Korzystnie, w przypadku gdy grupa o symbolu Ar jest podstawiona, zawiera ona tylko jeden podstawnik.

Dogodnie ugrupowanie o wzorze 10 stanowi grupę o wzorze 12 lub grupę o wzorze 13, w którym to wzorze 12, R¹³ oznacza CH₂OH, CH/CH₃/OH lub CH₂CH₂OH, R¹⁴ oznacza wodór, grupę C₁₋₃-alkilową lub grupę CH₂OH, a R¹⁵ oznacza wodór lub grupę metylową.

Korzystnie R¹³ oznacza CH₂OH lub CH/CH₃/OH. Stosownie R¹⁴ oznacza wodór, grupę metylową, etylową lub CH₂OH.

Korzystnie ugrupowanie o wzorze 10 stanowi grupę o wzorze 14, w którym R¹⁵ oznacza wodór lub grupę metylową, a R¹⁶ oznacza wodór, grupę metylową lub etylową, korzystnie grupę metylową.

Sole, których sposób wytwarzania obejmuje zakres niniejszego wynalazku, są to sole związków o wzorze ogólnym 1 oraz ich eterów i estrów.

Estry i niedozwolone farmaceutycznie sole związków o wzorze 1 są użytecznymi związkami pośrednimi przy wytwarzaniu związków o wzorze 1 i ich farmaceutycznie dozwolonych soli, to też wynalazek niniejszy obejmuje swym zakresem sposób ich wytwarzania. I tak, do soli związków o wzorze 1, przydatnych w aspekcie niniejszego wynalazku, należą sole pochodzące od kwasów nieorganicznych, takich jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy i fosforowy, oraz od kwasów organicznych, takich jak kwas 2-hydroksyetanosulfonowy, maleinowy, malonowy, bursztynowy, salicylowy, winowy, mlekowy, cytrynowy, mrówkowy, laktabionowy i pantotenowy, organiczne kwasy sulfonowe, takie jak kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy i naftalenosulfonowy-2, kwas askorbionowy i aminokwasy, takie jak glicyna. Do odpowiednich soli należą chlorowodorki, metanosulfo-

niany i etanosulfoniany, mleczań, cytryniany i izotioniany. Korzystne są sole dozwolone farmakologicznie i farmaceutycznie, a zwłaszcza te, które są rozpuszczalne w rozpuszczalnikach odpowiednich do podawania pozajelitowego, takie jak chlorowodorki, metanosulfoniany i izotioniany.

Estry związków o wzorze 1 pochodzą od kwasów znanych fachowcom w tej dziedzinie wiedzy z tego, że są odpowiednie do tworzenia estrów. Korzystnymi estrami są estry pochodzące od kwasów C₁₋₆-alkanokarboksyłowych, takich jak kwas octowy, kwas propionowy, kwas n-masłowy i kwas izomasłowy.

W tworzeniu estrów mogą uczestniczyć wszystkie lub tylko niektóre grupy hydroksylowe występujące w związkach o wzorze 1.

Do specyficznych związków objętych wzorem 1 należą niżej wymienione związki, dla których następująco określono temperatury topnienia: HCl sól¹/°C/CH₃SO₃H sól¹/°C/

2-//6-chryzenylometylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 241—243 /239—240/

2-//9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 139—140

2-//1-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 189—191

2-//10-chloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 268—269 /234—235/

2-//10-bromo-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 263—264

2-metylo-2-//10metylo-9-antracenyloametylo/amino/-propanodiol-1,3 >300

2-metylo-2-//10-metylotio-9-antracenyloametylo/amino/propanodiol-1,3 225—226 /193—194/

2-//10-2-chloroetylo/-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 229—231 /210—210,5/

2-//10-hydroksymetylo/-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 209—210

10-//1,1-bis/hydroksymetylo/etyloamino/metylo-9-antracenokarbonitryl 307—308

2-metylo-2-//10-metylosulfinylo-9-antracenyloametylo/amino/propanodiol-1,3 266—268

2-//10-metoksy-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 173—174

2-//10-bromo-1-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 225—226,5

2-//4,10-dwuchloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 261—262

2-//4,5-dwuchloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 239,5—240,5 /252—253/

2-//2,10-dwuchloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 305—306

2-//3,10-dwuchloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 303—304

2-//3-fluorantenylometylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 262—265,5

2-metylo-2-//2-trójfenylenylometylo/amino/propanodiol-1,3 207—208,5 /259—261/

2-//4-chloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 225—226 /223—233,5/

2-//2-chloro-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 265—266

2-//10-etylotio-9-antracenyloametylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 201—202

2-*N*10-*N*2-hydroksyetylotio/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 199—200
 2-*N*2-III-rzęd.-butylo-10-chloro-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3
 2-*N*10-chloro-9-antracenylometrylo/amino/-2-hydroksymetylopropanodiol-1,3 251—254
 2-*N*7-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 204—206
 2-*N*10-*N*2-hydroksyetyloksy/-9-antracenylometrylo/amino-2-metylopropanodiol-1,3 179—181
 2-*N*10-etoksy-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 229—230
 2-*N*10-butoksy-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3
 2-*N*10-butylo-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-hydroksymetylopropanodiol-1,3 238—239
 2-*N*6-chryzenylometrylo/-amino/-2-etylopropanodiol-1,3 241—243
 2-hydroksymetylo-2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/propanodiol-1,3 240—241
 2-*N*10-chloro-9-antracenylometrylo/amino/-2-etylopropanodiol-1,3 252—253
 2-*N*3-chloro-9-antracenylometrylo/amino-2-metylopropanodiol-1,3 268—269
 /+—*N*2R*,3S*-2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,3
 2-*N*2-etylo-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 203—205
 2-*N*3-etylo-9-antracenylometrylo/-amino/-2-metylopropanodiol-1,3 203—205
 /+—*N*2R*,3S*-2-*N*9-antracenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,3
 /+—*N*2R*,3S*-2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,3
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-etoksymetylopropanodiol-1,3 230—232
 3-metoksy-2-*N*6-chryzenylometrylo/-amino/-2-metylopropanol-1 233—234
 3-metoksy-2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanol-1 222—223
 /+—*N*2R*,2S*-2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,3
 2-etoksymetylo-2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/propanodiol-1,3 179—180
 2-*N*9-antracenylometrylo/amino/2-etoksymetylopropanodiol-1,3 176,5—178,5
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-cykloheksanodiol-1-*N*3-*N* 280—282
 2-*N*3-fluorantenylometrylo-metylo/amino/cykloheksanodiol-1-*N*3-*N* 258—260
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-izopropylopropanodiol-1,3 223—223,5
 2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/-2-izopropylopropanodiol-1,3 216—217
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,4 233—235
 2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,4 210—212
 2-*N*10-chloro-1-antracenylometrylo/amino/-3-metylopentanodiol-2,5
 2-*N*10-chloro-1-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3

mezo-3-*N*6-chryzenylometrylo/amino/pentanodiol-2,4
 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/propanodiol-1,3 208—209
 2-*N*12-etylo-6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 189—192
 2-*N*10-*N*2-metoksyetoksy/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 182—183
 2-metylo-2-*N*10-morfolino-9-antracenylometrylo/amino/propanodiol-1,3 159—160
 2-*N*9-antracenylometrylo/amino/-3-metoksy-2-metylopropanol-1 214—215
 2-*N*12-chloro-6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 233—233,5
 2-*N*9-antracenylometrylo/amino/-2-izopropylopropanodiol-1,3 192—194
 2-etylo-2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/propanodiol-1,3 250—252
 2-*N*9-antracenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,4 212—213
 2-*N*10-*N*1H-imidazol-1-ilo/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 212—215
 2-*N*4-etylo-3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 198—199
 2-*N*12-etoksy-6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 202—204
 /1 α ,2 β ,3 α /-2-*N*9-antracenylometrylo/aminocykloheksanodiol-1,3 251—252
 2-*N*4-chloro-10-hydroksyetoksy/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 156—158
 2-*N*4-etylo-3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 198—199
 oraz ich sole i estry.
 Korzystne są również: 2-*N*9-antracenylometrylo/amino/-2-metylobutanodiol-1,4, 2-*N*10-*N*1H-imidazol-1-ilo/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, 2-*N*4-etylo-3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, 2-*N*12-etoksy-6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, /1 α ,2 β ,3 α /-2-*N*9-antracenylometrylo/aminocykloheksanodiol-1,3, 2-*N*4-chloro-10-hydroksyetoksy/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, 2-*N*4-etylo-3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, oraz ich sole i estry.
 Spośród tych specyficznych przykładowych związków o wzorze 1, najkorzystniejszymi związkami są: 2-*N*6-chryzenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3, 2-*N*3-fluorantenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3 i 2-*N*10-*N*2-hydroksyetyloksy/-9-antracenylometrylo/amino/-2-metylopropanodiol-1,3.
 Według wynalazku, związki o wzorze 1 oraz ich etery, estry i sole wytwarza się przez redukcję związku o wzorze 2, w którym Ar, R¹, R², R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenia, a grupy hydroksylowe są ewentualnie zabezpieczone, po czym, ewentualnie obecne zabezpieczenia grup hydroksylowych usuwa się. Redukcję tę można prowadzić przy użyciu standardowych środków redukujących, znanych z przydatności do przeprowadzania redukcji tego typu, takich jak wodorek, np. wodorek litowoglinowy, w środowisku rozpuszczalnika obojętnego, takiego jak eter, np. eterowodorofuran, w temperaturze nieekstremalnie, takiej jak

temperatura od 0°C do 100°C, dogodnie w temperaturze wrzenia eteru pod chłodnicą zwrotną.

Związek o wzorze 2 można wytworzyć na drodze reakcji odpowiedniego kwasu o wzorze ArCOOH , lub jego odpowiedniej reaktywnej pochodnej, takiej jak halogenek kwasowy, w środowisku rozpuszczalnika obojętnego, z aminą o wzorze 3, o ewentualnie zabezpieczonych grupach hydroksylowych, np. w przypadku, gdy związkiem o wzorze 3 jest diol, zabezpieczonych grupą izopropylidenową. Dogodnie związek o wzorze 2 tak utworzony poddaje się redukcji *in situ*, po czym, gdy jest to właściwe, usuwa się zabezpieczenie z wytworzeniem związku o wzorze 1. Związki o wzorze ogólnym ArCOOH można wytworzyć metodami dobrze znanymi fachowcom w tej dziedzinie techniki.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują aktywność biocydalną polegającą na tym, że są one toksyczne dla pewnych żywych komórek szkodliwych dla ssaków, na przykład organizmów patogennych i komórek nowotworowych. Toksyczność w stosunku do organizmów patogennych wykazano jako działanie przeciw wirusom, takim jak Herpes simplex 1/vero, bakteriom, takim jak *Mycoplasma smegmatis* i *Streptococcus pyogenes*, grzybom, takim jak *Candida albicans*, pierwotniakom, takim jak *Eimeria tenella* i pasożytom jelitowym, takim jak *Nippostrongylus brasiliensis*. Aktywność przeciwnowotworową związków o wzorze 1 wykazano na szeregu przyjętych układach screeningowych i w pierwszym rzędzie jako działanie przeciw białaczce puchlinowej P388/0. Działanie przeciw nowotworom puchlinowym, w tym P388/0, manifestuje się zmniejszeniem ilości komórek nowotworowych u ssaków, takich jak myszy będące nosicielami nowotworów puchlinowych i w konsekwencji przedłużeniem czasu przeżycia w porównaniu z grupą nosicieli nowotworu nie potraktowanych związkami o wzorze 1. Aktywność przeciwnowotworowa dodatkowo manifestuje się mierzalnym zmniejszeniem wielkości pewnych litych nowotworów po potraktowaniu myszy związkami otrzymanymi sposobem według wynalazku w porównaniu z grupą kontrolną nosicieli nowotworu nie potraktowanych tymi związkami. Tak więc, wykazano, że związki o wzorze 1 działają przeciw mysim nowotworom, takim jak białaczka limfatyczna P388/0, białaczka limfatyczna L1210, ciemno przebarwiony czerniak B16, guz z komórek tucznych P815, włókniakomięsak MDAY/D2, gruczolakorek okrężnicy 38, mięśniakomięsak prąkowano-komórkowy M5076 i rak płuca Lewisa.

Doniesiono, że aktywność w jednym, lub więcej niż jednym teście nowotworowym jest wskaźnikiem aktywności przeciwnowotworowej u człowieka /A. Coldin i wsp. w *Methods of Cancer Research*, wyd. V. T. Devita i H. Rusch, 16, 165, Academic Press, N.Y. 1979/.

Istnieją podlinie P388/0, które uczyniono opornymi na następujące, klinicznie użyteczne czynniki: arabinozyd cytozyny, doksorubicyna, cyklofosfamid, L-fenylalaninoparyt, metotreksat, 5-fluorouracyl, aktynemycyna D, cis-platyna i bis-chloro-

etylonitrozomocznik. Związki o wzorze 1 wykazują silne działanie przeciw tym nowotworom opornym na leki, przy użyciu testu jak dla P388/0 powyżej.

Wykazano również, że związki o wzorze 1 działają przeciw ludzkim komórkom nowotworowym w pierwotnych hodowlach komórek raków żołądka, trzustki, i okrężnicy oraz mezotelioma i mieloma. W niniejszym opisie termin „rak” przyjmuje się za synonim „nowotworu złośliwego” lub, bardziej ogólnie, „nowotworu”, jeżeli tego nie zaznaczono inaczej. Jest to metoda, w której zapobieżenie tworzenia się kolonii komórek nowotworowych, to jest replikacji komórek nowotworowych za pomocą leku, jest — jak wykazano — skorelowana z aktywnością przeciwnowotworową u człowieka D. D. Von Hoff i wsp., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 6, 265 /1980/, S. Salmon i D. D. Von Hoff, *Seminars in Oncology*, 8, 377 /1981/.

Związki o wzorze 1, co do których stwierdzono, że wykazują aktywność przeciwnowotworową, interkalują *in vitro* z DNA. Właściwość tę określa się metodą wiskozymetryczną, przy użyciu sposobu postępowania W. D. Willsona i wsp., *Nucleic Acids Research*, 4, 2697 /1954/ i oblicza się log P metodą C. Hanscha i A. Leo, podaną w *Substituent Constants for correlation analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley and Sons, New York, 1979, przy czym mieści się on w zakresie między -2 a +2,5.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można wykorzystać do leczenia choroby nowotworowej u zwierząt, w tym ssaków, a w szczególności u ludzi, przez podawanie skutecznej, nietoksycznej ilości związku o wzorze 1, jego eteru lub estru, albo jego kwaśnej soli addycyjnej.

Ilość związku o wzorze 1 wymagana do wykazania skuteczności w charakterze czynnika biocydalnego będzie oczywiście rozmaita i ostatecznie zależna od uznania praktykującego lekarza lub lekarza weterynarii. Wśród czynników branych pod uwagę jest stan zdrowia leczonego, droga podawania, charakter środka, ciężar ssaka, pole powierzchni, wiek i warunki ogólne oraz określony związek przeznaczony do podawania.

Odpowiednia skuteczna dawka przeciwnowotworowa znajduje się w zakresie od około 0,1 do około 120 mg/kg ciężaru ciała, korzystnie w zakresie od około 1,5 do 50 mg/kg, np. od 10 do 30 mg/kg. Całkowita dawka dzienna może być podana jako dawka pojedyncza lub jako dawki wielokrotne, 2—6 razy dziennie, albo za pomocą infuzji dożyłnej przy wybranym czasie trwania. Np. dla ssaka wagi 75 kg zakres dawki wynosiłby około 8—9000 mg dziennie, a typowa dawka wynosiłaby około 2000 mg dziennie. Jeżeli wskazane są oddzielne dawki wielokrotne, do leczenia można by użyć typowo 500 mg związku o wzorze 1 podanego 4 razy dziennie w postaci tabletki, kapsułki, płynu, takiego jak syrop lub wstrzyknięcia.

Choć możliwe jest podawanie samego związku czynnego, zdefiniowanego w niniejszym opisie jako związek o wzorze 1, lub jego eter, ester albo

sól, jako nie poddanego obróbce związku chemicznego, korzystne jest podawanie związku czynnego w środku farmaceutycznym. Środki do użytku medycznego zawierają związek czynny łącznie z jednym, lub więcej niż jednym jego farmaceutycznie dozwolonym nośnikiem i ewentualnie innymi składnikami. Nośnik /nośniki/ musi być farmaceutycznie dozwolony w tym sensie, aby był zgodny z innymi składnikami środka, a także nieszkodliwy dla biorcy.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku może więc stanowić substancję czynną środka farmaceutycznego, przy czym związek o wzorze 1, występuje tu w postaci wolnej zasady, lub w postaci jego eteru, estru lub farmaceutycznie dozwolonej kwaśnej soli addycyjnej, a środek zawiera także farmaceutycznie dozwolony nośnik.

Środek farmaceutyczny wytwarza się przez asocjację związku o wzorze 1, albo jego eteru, estru lub farmaceutycznie dozwolonej soli z jego farmaceutycznie dozwolonym nośnikiem. Podczas gdy sądzi się, że aktywność przeciwnowotworowa związku o wzorze 1 jest właściwa dla wolnej zasady, często jest dogodna do podawania kwaśna sól addycyjna związku o wzorze 1.

Do środków należą takie środki, które nadają się do podawania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego, w tym podskórnego, domięśniowego lub dożylnego.

Środki można dogodnie podawać w postaci dawki jednostkowej i można je przygotowywać metodami dobrze znanymi w farmacji. Wszystkie metody obejmują stadium doprowadzenia związku czynnego do asocjacji z nośnikiem, który stanowi jeden, lub więcej niż jeden, składnik dodatkowy. Na ogół, środki wytwarza się przez jednolite i dokładne zasocjowanie z płynnym nośnikiem albo subtelnie rozdrobnionym nośnikiem stałym, albo oboma, a następnie, jeżeli jest to niezbędne, kształtuje się uzyskany produkt w żądane środki.

Takie środki farmaceutyczne można podawać jako oddzielne jednostki, takie jak kapsułki, opłatki, tabletki lub tabletki do ssania, przy czym każda zawiera uprzednio ustaloną ilość związku czynnego, jako proszek lub granulki, albo jako zawiesinę w płynie wodnym lub płynie niewodnym, takim jak syrop lub eliksir, jako emulsję lub jako napój.

Tabletki można wytworzyć przez wyciskanie lub prasowanie, ewentualnie z jednym, lub więcej niż jednym składnikiem dodatkowym. Tabletki wyciskane można wytworzyć przez wyciskanie, w odpowiedniej maszynie, związku czynnego w postaci łatwo płynącej, takiej jak proszek lub granulki, ewentualnie zmieszanego z lepiszczem, czynnikiem poślizgowym, obojętnym rozcieńczalnikiem, substancją powierzchniowo-czynną lub dyspergatorem. Tabletki prasowane można wytworzyć za pomocą prasowania, w odpowiedniej maszynie, sproszkowanego składnika czynnego z jakimkolwiek odpowiednim nośnikiem.

Syrop można wytworzyć za pomocą dodania związku czynnego do stężonego, wodnego roztworu cukru, takiego jak sacharoza, do którego można

dodać także jakikolwiek składnik dodatkowy. Takim dodatkowym składnikiem /składnikami/ może być np. substancja smakowo-zapachowa, czynnik opóźniający krystalizację cukru albo czynnik zwiększający rozpuszczalność jakiegokolwiek innego składnika, taki jak alkohol wielowodorotlenowy, np. gliceryna lub sorbit.

Środki do podawania doodbytniczego można podawać jako czopki ze zwykłym nośnikiem, takim jak mała kakaowa.

Środki odpowiednie do podawania pozajelitowego dogodnie zawierają jałowy wodny preparat składnika czynnego, który korzystnie jest izotoniczny z krwią biorcy. Środki takie stosownie zawierają roztwór farmaceutycznie i farmakologicznie dozwolonej kwaśnej soli addycyjnej związku o wzorze 1, który jest izotoniczny z krwią biorcy. Tak więc, środki takie mogą dogodnie zawierać wodę destylowaną, 5% glukozę w wodzie destylowanej lub roztwór soli, oraz farmaceutycznie i farmakologicznie dozwoloną kwaśną sól addycyjną związku o wzorze 1, wykazującą stosowną rozpuszczalność w tych rozpuszczalnikach, taką jak izotonian i metanosulfonian, korzystnie metanosulfonian.

W uzupełnieniu do wyżej wymienionych składników, środki farmaceutyczne mogą także zawierać jeden, lub więcej niż jeden składnik dodatkowy, taki jak rozcieńczalnik, bufor, substancja smakowo-zapachowa, lepiszcze, substancja powierzchniowo-czynna, zagęszczacz, czynnik poślizgowy, czynnik konserwujący, włączając w to przeciwutleniacze, i tym podobne.

Następujące przykłady podano w celu objaśnienia wynalazku i nie należy ich uważać za ograniczenie jego zakresu. Wszystkie wskazane wartości temperatury podano w °C.

Wszystkie rozpuszczalniki mają czystość odczynników i stosuje się je bez dalszego oczyszczania, z następującymi wyjątkami. Czterowodorofuran /THF/ osusza się za pomocą destylacji znad stopu Na/K, pod azotem i stosuje bezpośrednio po tym. Toleń /C₆H₅CH₃/ destyluje się znad CaH₂ pod N₂ i przechowuje nad sitem molekularnym 3·10⁻¹ nm. Chemikalia mają czystość odczynników i stosuje się je bez dalszego oczyszczania, jeżeli tego inaczej nie zaznaczono. Pełna nazwa i adres firm dostarczających odczynniki i chemikalia podawane są przy pierwszej wzmiance o tych substancjach. Następnie stosowana jest już tylko nazwa skrócona.

Preparatywną cieczową chromatografią ciśnieniową /HPLC/ przeprowadza się w urządzeniu Waters Prep LC/System 500A z użyciem dwóch 500 g ładunków z żelazem krzemionkowym /SiO₂/, jeżeli tego inaczej nie zaznaczono. Słupy SiO₂ stosowane w trakcie oczyszczania są utworzone z żelu krzemionkowego typu „flash chromatography” /E. Merck, żel krzemionkowy 60, 230—400 mesh/. Lępek z filtrem ze spiekanej szkła odpowiedniej objętości wypełnia się w około 3/4 pojemności SiO₂ i ubija równo przez lekkie stukanie w ściankę od zewnątrz. Następnie na górną powierzchnię SiO₂ nakłada się krążek bibuły filtracyjnej, po czym

wprowadza się na to równomiernie roztwór materiału poddawanego oczyszczaniu. Łagodne ssanie przy użyciu kolby ssawkowej powoduje szybki ruch użytego do elucji rozpuszczalnika przez słup. Łączy się frakcje o odpowiedniej objętości według potrzeby i poddaje dalszej obróbce.

Dla wszystkich wyszczególnionych przykładowo związków o wzorze ogólnym 1 uzyskano zadowalające wyniki analizy elementarnej. W przypadku wykonania analizy elementarnej związków pośrednich lub związków wyjściowych, wskazane są odpowiednie pierwiastki oznaczane, np. /C, H, N/ lub /C, H, Cl/ itd. Dla wszystkich wyżej wymienionych analiz wartości oznaczone eksperymentalnie odpowiadały wartościom obliczonym z odchyleniami w zakresie $\pm 0,4\%$.

Przykład I. Otrzymywanie N-/2-/1,3-dihydroksy-2-metylo/propylo/-chryzenokarboksamidu.

1. Kwas chryzeno-6-karboksylowy. Do okrągłodennej kolby, wyposażonej w chłodnicę, bełkotkę doprowadzającą N_2 i magnetyczne skrzydełkowe mieszadło wprowadzono chryzeno-6-karbalddehyd /Cambridge Chemical, Inc., 10,0 g, 39 mmoli/ i lodowaty kwas octowy /1000 ml/. Mieszaninę reakcyjną podgrzano do temperatury $50^\circ C$. Uzyskany roztwór dodano kroplami do roztworu Br_2 /Aldrich, 6,2 g, 39 mmoli, 2,0 ml/ w 10 ml lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną podgrzano do temperatury $80^\circ C$ przez 1 godzinę, potraktowano wodą /1 ml/ i ochłodzono. Uzyskane ciało stałe przefiltrowano i przemyto wodą. Stałą substancję przekrystalizowano dwukrotnie z THF toluen /1:1/ a następnie dwukrotnie z THF uzyskując po wysuszeniu 3,3 g kwasu chryzeno-6-karboksylowego o temperaturze topnienia $>305^\circ C$ /C, H/.

2. Chlorek 6-chryzenoilowy. Do okrągłodennej kolby wyposażonej w chłodnicę, bełkotkę doprowadzającą N_2 i magnetyczne skrzydełkowe mieszadło wprowadzono kwas chryzeno-6-karboksylowy /3,3 g, 13 mmoli/ i $SOCl_2$ /Aldrich, nadmiar, 100 ml/. Po powolnym ogrzewaniu, mieszaninę ogrzewano przez 2 godziny pod chłodnicą zwrotną, ochłodzono i usunięto nadmiar $SOCl_2$. Zanieczyszczone ciało stałe zawieszono dwukrotnie w toluenie /200 ml/ i usunięto rozpuszczalnik przez obrotowe odparowanie. Zanieczyszczony materiał /3,5 g/ użyto do następnego etapu bez dalszego oczyszczania.

3. N-/2-/1,3-dihydroksy-2-metylo/propylo/-chryzenokarboksamid. Do okrągłodennej kolby wyposażonej w chłodnicę, bełkotkę doprowadzającą N_2 i magnetyczne skrzydełkowe mieszadło wprowadzono chlorek 6-chryzenoilowy /3,50 g, 12 mmoli/, 2-amino-2-metylo-1,3-propanodiol /Aldrich, 2,53 g, 24 mmoli/ i suchy THF /200 ml/. Mieszaninę ogrzewano przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Przez ten czas wytworzyło się stałe białe ciało. Mieszaninę reakcyjną wprowadzono do wody /500 ml/ i odfiltrowano. Ciało stałe rozpuszczono w EtOAc /700 ml/ i przemyto wodą /3 $\times$ 500 ml/, nasycono roztworem NaCl /2 $\times$ 500 ml/, wysuszono / Na_2SO_4 / i zateżono otrzymując 4,12 g surowego białego ciała stałego. To ciało stałe rozpuszczo-

no w EtOAc /500 ml/ i przefiltrowano przez lejek z filtrem ze spiekanego szkła i zateżono do 200 ml. Gorący roztwór rozcieńczono 400 ml heksanu. Utworzone kryształy przefiltrowano i ponownie przekrystalizowano z EtOAc /heksan, przefiltrowano i wysuszono w próżni uzyskując 2,06 g /47,8% N-/2-/1,3-dihydroksy-2-metylo/propylo/-chryzenokarboksamid o temperaturze topnienia $170-171^\circ C$ /C, H, N/.

Przykład II. Otrzymywanie metanosulfonianu.

2-/6-chryzenylometylo/amino/-2-metylo-1,3-propanodiolu. Do okrągłodennej kolby wyposażonej w chłodnicę, bełkotkę doprowadzającą N_2 i magnetyczne skrzydełkowe mieszadło wprowadzono N-/2-/1,3-dihydroksy-2-metylo/propylo/-chryzenokarboksamid /1,0 g, 2,8 mmoli/ i suchy THF /100 ml/. Do kolby dodano stały Li Al H_4 /Alfa, 0,53 g, 14 mmoli/ w kilku porcjach. Mieszanina reakcyjna szybko zciemniała aż do koloru ciemno brązowego bez wydzielania gazu. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, a następnie przez 14 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną gwałtownie ochłodzono przez dodanie nasyconego Na_2SO_4 /10 ml/, a następnie H_2O /50 ml/. Mieszaninę reakcyjną ekstrahowano EtOAc /3 $\times$ 200 ml/. Warstwy EtOAc połączono, przemyto H_2O /200 ml/, nasycono NaCl /3 $\times$ 200 ml/, wysuszono / K_2CO_3 /, odfiltrowano i zateżono otrzymując zgarbowane ciało stałe, które rozpuszczono w absolutnych EtOA /25 ml/ i CH_3SO_3H /Alfa, 0,5 ml/, ogrzano i przefiltrowano.

Ciecz rozcieńczono 500 ml heksanu, odfiltrowano i dwukrotnie rekrytalizowano z absolutnego EtOH / Et_2O / otrzymując 0,21 g /16,9% metanosulfonianu 2-/6-chryzenylometylo/amino/-2-metylo-1,3-propanodiolu o temperaturze topnienia $227-228^\circ C$ /z rozkładem/ /C, H, N, S/.

Wyniki badań w testach aktywności przeciwnowotworowej.

Metody wykorzystywane do oceny aktywności przeciwnowotworowej omawianych związków są to w zasadzie metody stosowane w: Tumor Panel by the Developmental Therapeutics Program, Division of Cancer: Treatment, National Cancer Institute, A. Coldin i wsp., Methods in Cancer Research, tom XVI, str. 165, Academic Press /1979/. W celu podwyższenia efektywności badań stosuje się pewne modyfikacje w poziomie oraz reżimie dawkowania.

Test białaczki limfatycznej P388/0.

W teście tym używa się myszy CD2-F₁ tej samej płci, o wadze 20 ± 3 g. Zwierzętom kontrolnym i badanym wstrzykuje się w dniu 0 zawieszoną 10^6 żywych komórek nowotworowych P388/0 dootrzewnowo. W każdym teście ocenia się kilka poziomów dawki, obejmujących LD₅₀ danego związku. Związki badane przygotowuje się albo w fizjologicznym roztworze soli zawierającym 0,05% Tweenu 80, albo w wodzie destylowanej zawierającej 5% glukozy. Podaje się je dootrzewnowo w dniach 1, 5 i 9 w stosunku do implantacji nowotworu. Dawki określa się w mg/kg na

podstawie indywidualnej wagi ciała zwierząt. Dla każdego zwierzęcia rejestruje się dzień, w którym nastąpiła śmierć, identyfikuje się medianę dla każdej grupy i oblicza stosunek mediany czasu przeżycia grupy zwierząt potraktowanych związkiem /T/ do grupy kontrolnej /C/. Kryterium aktywności jest $T/C \times 100 > 120\%$. Wyniki poszczególnych testów są podsumowane w poniższej tabelicy 1.

Tablica 1

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$ /z wyłączeniem zwierząt, które przeżyły 30 dni/
I	121	+280

Test białaczki limfatycznej L1210.

Protokół dla tego testu jest identyczny z protokołem dla P388/0, z tą różnicą, że ilość komórek L1210 implantowanych w dniu 0 wynosi 10^4 /mysz. Używa się myszy szczepu CD2-F₁, a kryterium aktywności odpowiada $T/C \times 100 > 125\%$. Wyniki badania L1210 są podsumowane w poniższej tabelicy 2.

Tablica 2

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$ /z wyłączeniem zwierząt które przeżyły 30 dni/
I	120	+252

Ciemno przebarwiony czerniak B16

W teście tym używa się myszy B6C3-F₁ tej samej płci, o wadze 20 ± 3 g. Przygotowuje się zawiesinę komórek B16 z niemartwiczej części tkanki nowotworu litego otrzymanego z myszy, w organizmie której prowadzi się pasaż. 1 g nowotworu homogenizuje się w 9 ml roztworu soli Earle'a o temperaturze lodu i sączy przez sito 100 mesh w celu usunięcia debris. Każdemu zwierzęciu wstrzykuje się dootrzewnowo 0,5 ml utworzonej zawiesiny. Dawkowania dokonuje się, jak w testach P388/0 i L1210. Rejestruje się dzień śmierci w 60-dniowym okresie czasu i oblicza stosunek T/C, tak jak w testach P388/0 i L1210. Wyniki badań B16 podsumowane są w poniższej tabelicy 3.

Tablica 3

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$ /z wyłączeniem zwierząt, które przeżyły 30 dni/
I	100	+146

Test mięsaka M5076.

Mięsak ten powstaje jako nowotwór lity w jajniku myszy C57B1/6, a następnie przeprowadza-

ny jest w postać puchlinową w celu wprowadzenia dootrzewnowego. Protokół dla tego testu jest identyczny z protokołem dla P388/0. Używa się myszy szczepu B6C3-F₁, a kryterium aktywności odpowiada $T/C \times 100 \geq 125\%$. Wyniki badań M5076 są podsumowane w poniższej tabelicy 4.

Tablica 4
Dane dotyczące screeningu M5076

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$ *
I	105	+168

W powyższej tabelicy 4 użyto następującego oznaczenia: * /Z wyjątkiem zwierząt, które przeżyły 30 dni/.

Test raka okrężnicy 38.

Ten chemicznie indukowany nowotwór powstaje w organizmie myszy C57D1/6 i jest w tym szczepie myszy utrzymywany jako nowotwór lity. Podskórnie rozwijający się nowotwór lity wycina się jałowem z ciała myszy, w organizmie której prowadzi się pasaż i umieszcza w jałowym roztworze soli. Nowotwór uwalnia się od widocznej tkanki martwiczej i łącznej, a następnie dzieli na 2—3 mm sześciiany. Implantuje się taki sześciian podskórnie, w dniu 0, po stronie brzusznej w regionie klatki piersiowej, za pomocą jałowego trójkątka. W każdym teście ocenia się kilka poziomów dawki, obejmujących LD₂₀ danego związku. W grupie dla każdego poziomu dawki znajduje się 10 zwierząt, a 30 zwierząt obejmuje grupa kontrolna. Zwierzęta grupy kontrolnej nie potraktowano związkiem badanym. Związki badane przygotowuje się albo w fizjologicznym roztworze soli zawierającym 0,05% Tweenu 80, albo w wodzie destylowanej zawierającej 5% glukozy i podaje dootrzewnowo w dniach 1, 5 i 9 po implantacji nowotworu. Dawki określa się w mg/kg na podstawie indywidualnej wagi ciała zwierząt. W dniu 20 zwierzęta zostają uśmiercone. Mierzy się najdłuższy /L/ i najkrótszy /M/ wymiar każdego nowotworu przy użyciu cyrkla z noniusem. Waga nowotworu wyliczona ze wzoru $L \times W \times 2/2$ wynosi 100. Kryterium aktywności jest $T/C \times < 42\%$. Wyniki badania raka okrężnicy 38 są podsumowane w poniższej tabelicy 5.

Tablica 5

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$
I	120	36

Test raka płuc Lewisa.

Nowotwór ten powstaje spontanicznie w płucach myszy C57B1/6 i jest utrzymywany przez pod-

skórne pasażowanie w tym szczepie. Nowotwór lity wycina się jałowo i umieszcza w jałowym roztworze soli. Kawałki żywej tkanki nowotworowej rozdrabnia się delikatnie nożyczkami i przeciska przez sito ze stali nierdzewnej 200 mesh w celu dezintegracji komórek nowotworu i przeprowadzenia ich w zawiesinę. 10^6 żywych komórek wstrzykuje się dożylnie do żyły ogonowej myszy RD-F tej samej płci, ważącym 20 ± 3 gramy. W każdym teście ocenia się kilka poziomów dawki, obejmującej LD_{50} dla danego związku. W grupie dla każdego poziomu dawki znajduje się 10 zwierząt, a 20 zwierząt obejmuje grupa kontrolna. Zwierząt grupy kontrolnej nie potraktowano związkiem badanym. Związki badane przygotowuje się i podaje jak w protokole dla P388/0. Dla każdego zwierzęcia rejestruje się dzień, w którym nastąpiła śmierć, identyfikuje się medianę dla każdej grupy i oblicza stosunek mediany czasu przeżycia grup potraktowanych związkiem /T/ do grupy kontrolnej /C/. Kryterium aktywności jest $T/C \times 100 \geq 140\%$. Wyniki badania raka płuc Lewisa są podsumowane w poniższej tablicy 6.

Tablica 6

Związek	Dawka optymalna /mg/kg/	T/C $\times 100\%$
I	105	+191

Test *Candida albicans*.

Badanie działania przeciugrzybiczego przeciw *Candida albicans* /CN 1863/ przeprowadza się, z niewielką modyfikacją, stosując kombinację metody rozcieńczeniowej w bulionie i agarze, jak przedstawiono w: Laboratory Handbook of Medical Mycology, rozdział 6, str. 441–446. M. R. McGinnis, Academic Press, New York, NY, 1980.

Tablica 7

Wyniki badania działania przeciugrzybiczego przeciw *Candida albicans* /CN 1863/

Związek	Najmniejsze stężenie hamujące /mg/litr/
I	100

Podłoże: agar Wellcotest na test czułościowy +7% poddanej lizie krwi konicznej

Screening działania przeciwbakteryjnego.

Screening działania przeciwbakteryjnego przeciw *Mycoplasma smegmatis* /S3264/ i *Streptococcus pyogenes* /CN10/ przeprowadza się, z nieznaczna modyfikacją, z zastosowaniem standardowej metody rozcieńczeniowej w agarze, jak przedstawioną w: Manual of Clinical Microbiology, wyd. II, wydawcy E. H. Lenette, E. H. Spaulding i J. P. Truant, Eds., American Society for Microbiology, Washington, DC, 1971.

Tablica 8

Wyniki badania działania przeciwbakteryjnego przeciw *Streptococcus pyogenes* /CN10/

Związek	Najmniejsze stężenie hamujące /mg/litr/
I	>10

Test *Mycoplasma smegmatis*.

Tablica 9

Wyniki screeningu działania przeciwbakteryjnego przeciw *Mycoplasma smegmatis* /S3264/

Związek	Najmniejsze stężenie hamujące /mg/litr/
I	<10

Testy LD_{50} .

Tablica 10

Wartości LD_{50} wybranych związków /dawka pojedyncza dootrzewnowo — CD — 1 mysz samiec/

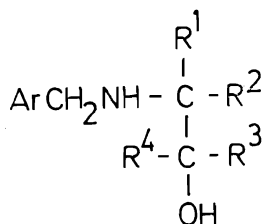
Związek	LD_{50} /mg/kg/
I	140

Zastrzeżenia patentowe

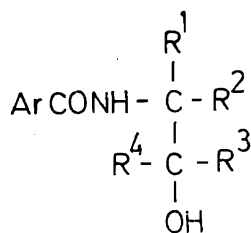
1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych polikarbocyklicznych aromatycznych aminoalkanoli o ogólnym wzorze 1 i ich eterów jednometylowych lub jednoetylowych, przy czym związek o wzorze 1, włączając w to jego etery, zawiera ogółem nie więcej niż 28 atomów węgla, oraz ich estrów lub soli, w którym to wzorze 1 Ar oznacza grupę taką, jak grupa o wzorze 4, 5, 6, 7, 8 lub 9, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma podstawnikami, które razem zawierają ogółem nie więcej niż 4 atomy węgla i które są takie same lub różne i oznaczają chlorowiec, grupę cyjanową, grupę C_{1-3} -alkilową lub C_{1-4} -alkoksylową, każda ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub C_{1-4} -alkoksylową, grupę C_{1-3} -alkilową lub C_{1-3} -alkoksylową podstawioną chlorowcem, grupę o wzorze S/O_nR^5 , w którym n oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2, a R^5 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową ewentualnie podstawioną grupą hydroksylową lub C_{1-3} -alkoksylową, albo grupa o symbolu Ar jest ewentualnie podstawioną grupą o wzorze NR^6R^7 , zawierającą nie więcej niż 5 atomów węgla, w którym to wzorze R^6 i R^7 są takie same lub różne i każdy oznacza grupę C_{1-3} -alkilową, albo grupa o wzorze NR^6R^7 tworzy pięcioczłonowy lub sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny, zawierający 0–2 nienasycone wiązania i ewentualnie zawierający jeden lub dwa dodatkowe heteroatomy, R^6 oznacza grupę C_{1-3} -alkilową podstawioną grupą hydroksylową, R^7 oznacza wodór, grupę C_{1-3} -alkilową lub

hydroksymetylową, R^3 i R^4 są takie same lub różne i każdy oznacza wodór, grupę metylową lub etylową, przy czym R^1 , R^2 , R^3 i R^4 razem zawierają nie więcej niż 5 atomów węgla, albo ugrupowanie zawierające podstawniki R^2-R^4 , przedstawione wzorem 10 stanowi grupę o wzorze 11, w którym ugrupowanie $-C-C-$ oznacza pięciocząłonowy lub sześciocząłonowy nasycony pierścień izocykliczny, zawierający dwie lub trzy grupy hydroksylowe, R^8 oznacza wodór, grupę metylową lub hydroksymetylową, R^9 i R^{10} są takie same lub różne i każdy oznacza wodór lub grupę metylową, R^{11} oznacza wodór, grupę hydroksylową, metylową lub hydroksymetylową, przy czym R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} i pierścień $-C-C-$ razem zawierają mniej niż 7 atomów węgla, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R^1-R^4 i Ar mają wyżej podane znaczenie, a grupy hydroksylowe ewentualnie są zabezpieczone, po czym ewentualnie obecne grupy zabezpieczające usuwa się przy użyciu standardowych środków.

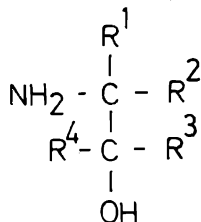
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym Ar oznacza grupę 6-chryzenylovą, grupę 7-fluorantenylową lub podstawioną grupę 1- lub 9-antracenylovą, a R^1-R^4 mają znaczenia, podane w zastrz. 1.



WZÓR 1



WZÓR 2

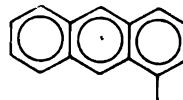


WZÓR 3

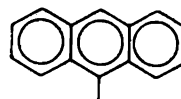
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym grupa o symbolu Ar jest podstawiona grupą C_{1-2} -alkilową lub C_{1-2} -alkoksylovą, każda ewentualnie podstawiona chlorem, grupą hydroksylową lub metoksylovą, albo grupą o wzorze S/O_nR^5 lub chlorem, grupą imidazoliową, morfolinową, cyjanową lub bromem, przy czym korzystnymi podstawnikami są chlor, grupa 2-chloroetylowa lub grupa o wzorze $OCH_2CH_2R^{12}$, w którym R^{12} oznacza wodór, grupę hydroksylową lub metoksylovą, albo grupa o wzorze S/O_nCH_3 , w którym n oznacza liczbę całkowitą 0, 1 lub 2.

4. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym ugrupowanie o wzorze 10 stanowi grupę o wzorze 12 lub grupę o wzorze 13, w którym to wzorze 12, R^{13} oznacza CH_2OH , $CH/CH_2/OH$ lub CH_2CH_2OH , R^{14} oznacza wodór, grupę C_{1-3} -alkilową lub CH_2OH , a R^{15} oznacza wodór lub grupę metylową.

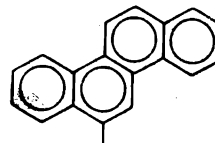
5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 2, w którym ugrupowanie o wzorze 10 stanowi grupę o wzorze 14, w którym R^{15} oznacza wodór lub grupę metylową, a R^{16} oznacza wodór, grupę metylową lub grupę etylową.



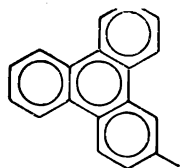
WZÓR 4



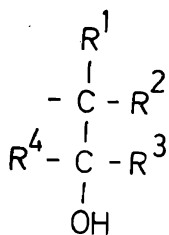
WZÓR 5



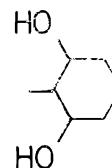
WZÓR 6



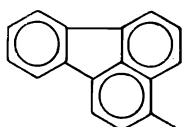
WZÓR 7



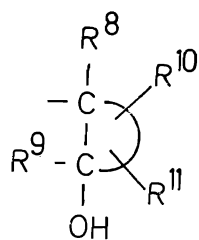
WZÓR 10



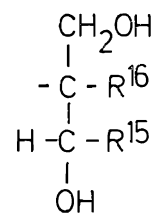
WZÓR 13



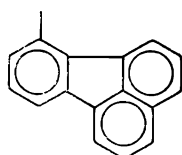
WZÓR 8



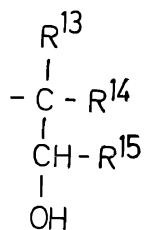
WZÓR 11



WZÓR 14



WZÓR 9



WZÓR 12