



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244149

(11) (82)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 93/06

(22) Přihlášeno 13 07 84
(21) PV 1740-85

(32) (31)(33) Právo přednosti od 15 07 83
(514 112) Spojené státy americké

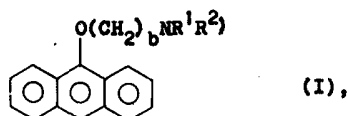
(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu NELSON PETER H., LOS ALTOS, UNGER STEFAN H., PALO ALTO,
THIEME THOMAS R., INDEPENDENCE (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu SYNTEX (U. S. A.) INC., PALO ALTO (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 9-anthryloxyaminoalkanů

Způsob výroby 9-anthryloxyaminoalkanů
obecného vzorce I

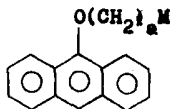


kde

R¹ a R² navzájem nezávisle znamenají vodík, alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku a

b znamená celé číslo 2 až 12,

a jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, spočívá v tom, že sloučenina obecného vzorce



kde

M znamená atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu a

a je celé číslo 2 až 12,

převede na sloučeninu obecného vzorce I působením acyklického nebo cyklického amínu, popřípadě v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, vody nebo jejich směsí, za teploty 60 až 180 °C, volná báze sloučeniny obecného vzorce I se převede působením kyseliny na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I a kyselinou se působením báze převede na odpovídající volnou bázi nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se převede na jinou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

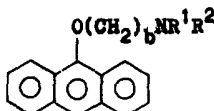
Sloučeniny podle vynálezu jako takové nebo z nich vyrobené farmaceutické prostředky jsou vhodné pro ošetřování sáněť, bolesti a otoků.

Tento vynález se týká způsobu výroby 9-anthryloxyaminoalkanů, které jsou účinnou složkou protizánětlivých a analgetických prostředků.

Protizánětlivý a analgetický účinek byl doložen u sloučenin reprezentujících různé strukturální skupiny, včetně například kortikosteroidů, aspirinu a příbuzných sloučenin, derivátů kyseliny arylactové a arylpropionové a sloučenin příbuzných fenylbutazolu. Avšak žádný představitel z některé z těchto skupin sloučenin nebyl shledán ideálním.

Nyní bylo nalezeno, že určité 9-anthryloxyaminoalkany a příbuzné sloučeniny mají použitelný protizánětlivý a analgetický účinek.

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I



(I),

kde

R^1 a R^2 navzájem nezávisle znamenají vodík, alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku a

b znamená celé číslo 2 až 12,

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Tento vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I a způsobu prevence, zeslabení nebo potlačení zánětu a s ním se pojící bolesti, sloučeninami obecného vzorce I nebo výše zmíněnými farmaceutickými prostředky.

Zde používaný výraz "alkyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující 1 až 8 atomů, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc.-butyl, butyl, n-hexyl, n-heptyl nebo isooktyl a podobně.

"Alkoxykupina" znamená skupinu-OR, kde R je alkyl, jako je zde vymezen.

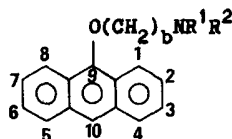
"Cykloalkyl" znamená nasycený karbocyklický kruh, který obsahuje 5 až 7 atomů uhlíku

"Popřípadě" označuje, že následujícíně popsaná eventualita nebo okolnost může nebo nemusí nastat a že popis zahrnuje případy, kdy eventualita nebo okolnost nastává a případy, kdy tomu tak není. Například "popřípadě substituovaný anthrachinon" může být substituovaný nebo substituován nemusí být a popis zahrnuje jak nesubstituovaný anthrachinon, tak anthrachinon, který je substituován.

Sloučeniny podle vynálezu zde obsahují aminový dusík na alkylovém bočním řetězci, kde se mohou tvořit adiční soli s kyselinami. "Farmaceuticky přijatelná adiční sůl a kyselinou" se týká takových solí, které vykazují biologickou účinnost a mají vlastnosti odpovídajících volnýchází a které nejsou biologicky nebo jinak nežádoucí. Takové soli se tvoří s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně, a organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina oxalová, kyselina jablečná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina salicylová a podobně.

"Anthracenové jádro" znamená aromaticky vázanou benzenovou část kruhu u sloučenin podle vynálezu.

Systém číslování pro anthracenové jádro je uveden dále:



(I).

Sloučeniny podle vynálezu se označují jako anthryloxy-aminoalkany. Následují příklady, jak jsou reprezentativní sloučeniny pojmenovány:

Sloučenina obecného vzorce I, kde b znamená 6, a NR^1R^2 značí dimethylaminoskupinu, se jmenuje "1-(9-anthryloxy)-6-dimethylaminohexan".

Sloučenina obecného vzorce I, kde b znamená 5 a NR^1R^2 značí aminoskupinu, se jmenuje "1-(9-anthryloxy)-5-aminopentan."

Sloučenina obecného vzorce I, kde b značí 6 a NR^1R^2 představuje ethylaminoskupinu, se jmenuje "1-(9-anthryloxy)-6-(2-ethylamino)hexan."

Podskupinou z množiny sloučenin podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, které jako skupinu $-\text{NR}^1\text{R}^2$, obsahují kombinace, ve kterých R^1 a R^2 , navzájem nezávisle znamenají vodík, methyl nebo ethyl. Výhodným provedením z této podskupiny jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde NR^1R^2 je aminoskupina nebo dimethylaminoskupina. Z nich jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, kde b je celé číslo 2 až 6, obzvláště 3 a 4.

Mimořádně výhodné jsou sloučeniny a jejich soli, zvolené ze souboru zahrnujícího

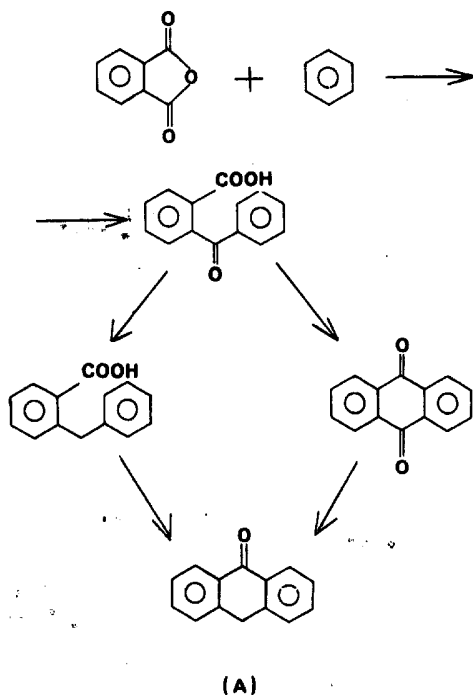
- 1-(9-anthryloxy)-2-aminoethan,
- 1-(9-anthryloxy)-2-dimethylaminoethan,
- 1-(9-anthryloxy)-3-aminopropan,
- 1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropan,
- 1-(9-anthryloxy)-4-aminobutan,
- 1-(9-anthryloxy)-4-dimethylaminobutan a
- 1-(9-anthryloxy)-6-aminohexan.

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí z příslušných, popřípadě substituovaných anthronů. Nesubstituovaný anthron, stejně jako řada substituovaných anthronů, používané jako výchozí látky, jsou komerčně dostupné. Substituované anthrony se také mohou získat dobře známými syntetickými postupy popsanými v chemické literatuře. Například substituované anthrony obecného vzorce A (v reakčním schématu I) se mohou získávat cyklizací příslušně substituovaných kyselin benzylbenzoových působením koncentrované kyseliny sírové. Tato metoda je podrobněji popsána v *Chemische Berichte* 27, 2786 (1894). Příslušné substituované kyseliny benzylbenzoové se mohou vyrobit několika způsoby, například redukcí odpovídajících kyselin benzoylbenzoových za použití některého vhodného redukčního činidla, jako například zinku v kyselině octové nebo vodíku v přítomnosti katalyzátoru. Odpovídající substituované kyseliny benzoylbenzoové se snadněji získají Friedel-Craftovými reakcemi za použití anhydridů kyseliny ftalové s obsahem 0 až 4 substituentů (halogen, alkyl nebo alkokyskupina) a benzenem s 0 až 4 podobnými substituenty, tak že se vyrobí očekávané monosubstituované nebo polysubstituované kyseliny benzoylbenzoové. Syntézy těchto substituovaných kyselin benzoylbenzoových jsou detailně popsány v *Friedel-Craft and Related Reactions*, vyd. G. Olah,

sv. III, část I, str. 710 až 759. Vhodné substituované anhydridy kyseliny ftalové a benzen, používané jako výchozí látky, jsou komerčně dostupné, nebo se snadno vyrábějí standardními postupy dobře známými v oboru.

Popřípadě substituované anthrony obecného vzorce A se mohou vyrábět redukcí odpovídajících anthrachinonů za použití například kovu, jako je cín, zinek nebo hliník, a kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, octové nebo sírové. Odpovídající substituované anthrachinony jsou komerčně dostupné, nebo se mohou vyrobit některou z několika metod, například metodami, které popsal E. H. Rodd v *The Chemistry of Carbon Compounds*, první vydání, sv. IIIB, str. 1 384 a druhé vydání, sv. III H, str. 55 až 71, které také popisuje redukcí anthrachinonů na odpovídající anthrony. Jak je popsáno v těchto literárních odkazech, substituované anthrachinony se mohou získat různými způsoby, včetně Diels-Alderových reakcí substituovaných naftochinonů, oxidací substituovaných anthracenů a cyklizací substituovaných kyselin benzoylbenzoových, jejichž syntéza je popsána výše. Syntézy substituovaných kyselin benzoylbenzoových a dvě svrchu popsané metody jejich konverze na substituované anthrony, uvedené v následujícím reakčním schématu I, jsou popsány podrobněji v přípravě 1 a 2 uvedené dále.

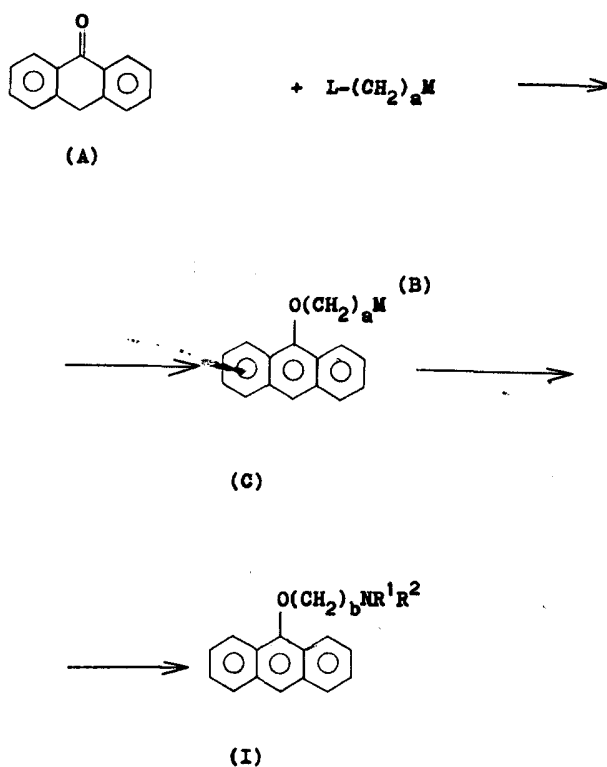
Reakční schéma I



Alkoxyem substituované anthrachinony a anthrony se mohou získat také z odpovídajících hydroxyanthradinonů a hydroxyanthronů obvyklými alkylačními reakcemi

K výrobě sloučenin podle vynálezu se popřípadě substituovaný anthron (obecného vzorce A v reakčním schématu I) nejprve nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce B, jak je popsáno v dále uvedeném reakčním schématu II:

Reakční schéma II



kde

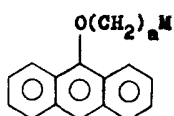
b má výše uvedený význam,

L znamená odštěpující se skupinu, jako halogen nebo skupinu sulfonátu,

M znamená atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu a

a je celé číslo 2 až 12.

Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce



kde

M. znamená atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu a

a je celé číslo 2 až 12,

převeďte na sloučeninu obecného vzorce I působením acyklického nebo cyklického aminu, popřípadě v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, vody nebo jejich směsi, za teploty

60 až 180 °C, volná báze sloučeniny obecného vzorce I se převede působením kyseliny na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se působením báze převede na odpovídající volnou bázi nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou převede na jinou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

Sloučenina obecného vzorce A se nechá reagovat asi s 1,0 až 1,3, s výhodou asi 1,05 molárními ekvivalenty sloučeniny obecného vzorce B v polárním aprotickém organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, formamid nebo s výhodou N,N-dimethylformamid. Reakce probíhá v přítomnosti jednoho až pěti molárních ekvivalentů anorganické báse, jako hydroxidu sodného nebo s výhodou asi 3 molárních ekvivalentů uhličitanu draselného. Reakce se provádí za teploty asi 25 až 125 °C, s výhodou při 70 °C, během asi 2 až 48 hodin, s výhodou za 22 až 26 hodin. Výsledný produkt obecného vzorce C se izoluje obvyklým způsobem.

Produkty zde popsaných reakcí se mohou izolovat a čistit některým vhodným separačním nebo čistícím postupem, jako například filtrací, extrakcí, krystalováním, sloupcovou chromatografií na tenké nebo tlusté vrstvě, preperativní nízkotlakou kapalinovou chromatografií nebo kombinací těchto postupů. Zvláštní ilustrace jsou popsány v příkladech, avšak jiných ekvivalentních separačních nebo čistících postupů se může také použít.

Sloučeniny obecného vzorce C se potom převedou na požadované sloučeniny obecného vzorce I modifikací bočního řetězce metodami běžně používanými pro výrobu aminů, které popsal I. T. Harrison a S. Harrison v Compendium of Organic Synthetic Methods, sv. 1, str. 230 až 270 nebo R. B. Wagner a N. D. Zook v Synthetic Organic Chemistry, str. 653 až 728, nebo v jiných standardních příručkách organické chemie. Některé příklady povahy funkční skupiny M a typu reakcí vyžadovaných k převedení na skupinu NR^1R^2 jsou uvedeny v tabulce 1, která však není úplným výčtem.

Tabulka 1

M	Typ reakce	Literární odkaz nebo podmínky
Halogen	Vytěsnění	Příprava 3 a příklady 1 a 2
Alkyl- nebo arylsulfonyloxy-skupina	Vytěsnění	J. Am. Chem. Soc., 1933, 55, 345, J. Chem. Soc., 1955, 694
NH ₂ , NH-alkyl	Alkylace	Org. Reac., 1949, 5, 301

Když M znamená halogen, alkylsulfonyloxy-skupinu nebo arylsulfonyloxy-skupinu, sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí zpracováním popřípadě substituované sloučeniny obecného vzorce C se sloučeninou obecného vzorce HNR^1R^2 , přičemž se převede halogen nebo alkylsulfonyloxy-skupina nebo arylsulfonyloxy-skupina na odpovídající substituenty obsahující dusík. K provedení této konverze se sloučenina obecného vzorce C rozpustí a nechá reagovat s reaktantem 5 až 25 molárních ekvivalentů příslušného cyklického nebo acyklického aminu, s výhodou acyklického aminu, nejvýhodněji N,N-dimethylaminu. Tato reakce se může provádět v přítomnosti libovolného polárního organického rozpouštědla, vody nebo jejich směsi, jako methanolu, vodného ethanolu s výhodou ethylenglykolu, nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Reakce probíhá za teploty asi 60 až 180 °C, s výhodou 100 °C, po dobu asi 1 až 8 hodin, s výhodou 3 hodin, za tlaku shrnuta 100 až 500 kPa, s výhodou za tlaku atmosférického. Když je reakce v podstatě ukončena, produkt, tj. sloučenina obecného vzorce I se izoluje obvyklým způsobem a je-li zapotřebí, převede se na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Má-li v konečném produktu skupina NR^1R^2 mít jiný význam než je aminoskupina, provede se alkylace reakcí s alkylhalogenofosfátem nebo -sulfátem v organickém nebo vodném organickém rozpouštědle, jehož organickou složkou je rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako je methanol nebo tetrahydrofuran. Reakce se provádí za teploty asi od 25 do 150 °C, popřípadě za tlaku od 100 kPa do 5 kPa. Popřípadě se alkylace může provádět tím, že se nechá reagovat výchozí látka s příslušným alkoxydem hliníovým v uzavřené trubici za teploty od 100 do 350 °C s výhodou při 250 °C.

Všechny sloučeniny obecného vzorce I se mohou převést na své adiční soli s kyselinami, následku přítomnosti aminu ukončeného alkylovým bočním řetězcem.

Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze se mohou převést na adiční soli s kyselinou zpracováním se stechiometrickým přebytkem vhodné organické nebo anorganické kyseliny, jako například kyseliny fosforečné, kyseliny citronové, kyseliny pyrohroznové, kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové a podobně. Obvykle se volná báze rozpustí v polárním organickém rozpouštědle, jako ethanolu nebo methanolu a k roztoku se přidá kyselina. Teplota se udržuje mezi asi 0 a 50 °C. Výsledná adiční sůl s kyselinou se vyaráží samovolně, nebo se může odstranit z roztoku méně polárním rozpouštědlem.

Adiční soli s kyselinami tvořené se sloučeninami obecného vzorce I se mohou převést na odpovídající volné báze zpracováním se stechiometrickým přebytkem vhodné báze, jako s uhličitánem draselným nebo hydroxidem sodným, obvykle v přítomnosti vodného rozpouštědla a za teploty mezi asi 0 a 50 °C. Sloučenina ve formě volné báze se izoluje běžnými způsoby, jako extrakcí organickým rozpouštědlem.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou navzájem převádět za použití výhod rozdílné rozpustnosti solí, těkavosti nebo acidity kyselin, nebo zpracováním s příslušnou náplní iontoměničové pryskyřice. Například se směna může provádět reakcí soli sloučeniny obecného vzorce I s malým stechiometrickým přebytkem kyseliny o nižším pK_a , než má kyselé složka výchozí soli. Toto převedení se provádí za teploty mezi asi 0 °C a teplotou varu rozpouštědla použitého jako prostředí pro postup.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují při standardních laboratorních testech potlačování zánětu u savců. Proto sloučeniny obecného vzorce I, jejich soli a farmaceutické prostředky, které je obsahují, se mohou používat k potlačování, prevenci nebo řízení zánětu u savců. Protizánětlivý účinek se může stanovit metodou, kterou popsal C. M. Pearson v Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91 : 95-101, (1956) za použití artritidy u krys, způsobené pomocnou látkou (adjuvant). Tato metoda je detailně popsána v příkladu 10 dále. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také vhodné k prevenci, odstranění nebo kontrole přidružené bolesti u různých stavů zánětu.

Podávání účinných sloučenin a zde popsaných solí se může provádět libovolným lékařsky přijatelným způsobem podávání pro prostředky k potlačení zánětu a související bolesti. Tyto metody zahrnují orální, parenterální a jiné systematické nebo lokální cesty podání, avšak nejsou na ně omezené. Orálnímu nebo lokálnímu podání se dává přednost pochopitelně v závislosti na onemocnění, které se má ošetřovat. Sloučeniny se podávají v terapeuticky účinném množství buď samotné nebo v kombinaci s vhodným farmaceuticky přijatelným excipientem.

V závislosti na zamýšleném způsobu podání se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou vnášet do libovolné farmaceuticky přijatelné dávkové formy, jako jsou například tablety, čípky, pilulky, kapsle, prášky, kapaliny, suspence, emulze, aerosoly nebo podobně. Výhodné prostředky k podání jsou jednotkové formy pro jedno podání přesných dávek nebo protrahovaných dávkových forem pro nepřetržitě podávání. Výhodná dávková forma zahrnuje farmaceuticky přijatelný excipient a účinnou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a kromě toho může zahrnovat jiné léčebné nebo farmaceutické prostředky, nosiče, excipienty, pomocné látky, stabilizátory a podobně. V závislosti na parametrech, jako je způ-

sob podání, typ prostředku a účinek sloučeniny, farmaceutický prostředek má obsahovat 1 až 95 % hmotnostních účinné složky, přičemž zbytek tvoří excipient.

Pro pevné dávkové formy netoxické pevné nosiče zahrnují například manitol, laktózu, škrob, stearat hořečnatý, sodnou sůl sacharinu, polyalkylenglykoly, mastek, celulózu, glukózu, sacharózu a uhlíčitán hořečnatý o jakosti pro farmacii, přičemž tyto nosiče nejsou omezeny na uvedený výčet. Příkladem pevné dávkové formy sloučenin podle vynálezu jsou čípky, které jako nosič obsahují polypropylenglykol. Kapalně farmaceuticky přijatelné dávkové formy mohou například sestávat z roztoku nebo suspenze účinné sloučeniny vymezené výše a případných farmaceutických pomocných látek v nosiči, jako je voda, solný roztok, vodná dextróza, glycerol, ethanol a podobně, aby se vytvořil roztok nebo suspenze. Jestli to žádoucí, farmaceutický prostředek určený k podávání má také obsahovat malé množství netoxických pomocných látek, jako smáčedel nebo emulgačních prostředků, tlumičů k úpravě pH apod. Typickými příklady takových pomocných prostředků jsou octan sodný, sorbitan monolaurát, triethanolamin natriumacetát, triethanolamin oleát apod. Současné metody výroby takových dávkových forem jsou známe nebo budou sřejmě odborníkům v tomto oboru, například viz Remington's Pharmaceutical Sciences, Mark Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16. vyd., 1980. Prostředek neboli formulace, určená k podávání v některých případech, obsahují takové množství účinné sloučeniny nebo účinných sloučenin, které je účinné ke zmírnění symptomů ošetřovaného předmětu.

Pro orální podání má farmaceuticky přijatelná netoxická dávková forma obsahovat s normálně používaných excipientů, jako například manitol, laktózu, škrob, stearat hořečnatý, sodnou sůl sacharinu, mastek, celulózu, glukózu, sacharózu, uhlíčitán hořečnatý apod. o jakosti pro farmacii. Takové prostředky mohou mít formu roztoků, čípků, tablet, pilulek, kapslí, prášků, stejněměrně uvolňovaných formulací a podobně. Takové dávkové formy mohou obsahovat 1 až 95 % účinné složky, s výhodou 25 až 70 %.

Pro lokální podání vhodná dávková forma sestává z účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, která je ve směsi s farmaceuticky přijatelným netoxickým nosičem. Ve vhodném množství prostředek obsahuje 0,1 až 10 %, s výhodou 1 až 2 % účinné složky a zbytek tvoří nosič. Koncentrace účinné složky ve farmaceutických prostředcích vhodných pro lokální aplikaci se mění v závislosti na terapeutickém účinku jednotlivé účinné složky a léčebných podmínkách k ošetření. Vhodné dávkové formy pro lokální použití sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují krémy, masti, lotiony, emulze a roztoky, na které ale výčet není omezen.

Například vhodná mast pro lokální použití sloučenin podle tohoto vynálezu má obsahovat 15 až 45 % hmotnostních nasyčeného alifatického alkoholu o 16 až 24 atomech uhlíku, jako je stearylalkohol, stearylalkohol, benzanylalkohol a podobně, a 45 až 85 % glykolového rozpouštědla, jako propylenglykol, polyethylenglykol, dipropylenglykol a jejich směsi. Kromě toho mast má obsahovat až 15 % hmotnostních plastifikátorů, například polyethylenglykolu, 1,2,6-hexantriolu, sorbitolu, glycerálu apod. až 15 % hmotnostních pojivého prostředku, jako nasyčené alifatické kyseliny se 16 až 24 atomy uhlíku, například kyseliny stearové, kyseliny palmitové nebo kyseliny behenové, amidu alifatické kyseliny, například oleamidu, palmitamidu, stearamidu nebo behenamidu, nebo esteru alifatické kyseliny se 16 až 24 atomy uhlíku, například sorbitol monostearátu, polyethylenglykol monostearátu, polypropylenglykolu nebo odpovídajícího monoesteru jiných alifatických kyselin, jako kyseliny olejové a kyseliny palmitové, a až 20 % hmotnostních prostředků usnadňujícího pronikání, jako dimethylsulfoxidu nebo dimethylacetamidu.

Množství podávané účinné složky ovšem závisí na ošetřované jedinci, prudkosti postižení, způsobu podání a mizení předepisujícího lékaře. Avšak terapeuticky účinná dávka sloučenin podle tohoto vynálezu je v rozmezí 1 až 100 mg/kg za den. Pro člověka o průměrné hmotnosti 70 kg tak množství činí 70 mg až 7 g za den nebo s výhodou 1,5 g za den.

Následující přípravy a příklady slouží k ilustraci vynálezu a nejsou žádným způsobem míněny jako omezení rozsahu vynálezu, jak je vyjádřen v předmětu vynálezu.

Příprava 1

Způsob výroby 2-ethylantronů a příbuzných sloučenin obecného vzorce A

- a) 270 g chloridu hlinitého se vnese po částech do míchané směsi 270 g anhydridu kyseliny ftalové a 125 ml ethylbenzenu. Po 4 hodinách se směs vylije na led a přidá 450 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Přbytek ethylbenzenu se odstraní destilací s vodní parou a výsledný roztok se ochladí a filtruje. Získá se kyselina 2-(4-ethylbenzoyl)benzoová.
- b.1) Rostok kyseliny 2-(4-ethylbenzoyl)benzoové ve 115 ml kyseliny octové a 115 ml dimethylformamidu obsahující 4,9 g 10% palladia na uhlí se třepě v atmosféře za tlaku 412 kPa po dobu 6 hodin. Rostok se potom filtruje a filtrát přidá do 2 000 ml vody. Vznikne sraženina kyseliny 2-(4-ethylbenzoyl)benzoové.
- b.2) (Alternativní způsob redukce:) K roztoku 3 g kyseliny 2-(4-ethylbenzoyl)benzoové v 50 ml kyseliny octové se přidá 15 g práškového cínu. Poté se přidá 5 ml kyseliny chlorovodíkové a směs se refluxuje 3 hodiny, potom dekantuje od nerozpustného cínu, ochladí a sředí vodou. Dostane se sraženina kyseliny 2-(4-ethylbenzoyl)benzoové.
- c) Do 200 ml kyseliny sírové se za míchání vnese 24 g kyseliny 2-(4-ethylbenzoyl)benzoové za teploty 0 °C. Po 3 hodinách se roztok vylije na vodu a produkt extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodným roztokem uhlíčitánu sodného a potom suší a odpaří. Získá se 2-ethylantron.
- d) Podobným způsobem se Friedel-Craftovou reakcí s příslušně substituovanými anhydridy kyseliny ftalové a zvolených substituovaných bensenů, jak je popsáno v odstavcích a) až c) této přípravy, vyrobí další substituované anthrony obecného vzorce A. Redukční metoda z odstavce b.2) se používá, pokud se vyrábí halogenanthrony.

Příprava 2

Způsob alternativní syntézy halogen-, alkyl- a alkoxyanthronů

a) Způsob výroby 2- a 3-chloranthronů

100 g práškového cínu a 70 g 2-chlorantrachinonu se refluxuje v 500 ml kyseliny octové. Přidání se během 3 hodin přidá 130 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Rostok se ochladí, produkt se odfiltruje a potom chromatografuje na silikagelu za eluování směsí benzenu a etherem. Získá se tak 2-chloranthron a 3-chloranthron.

b) Podobným způsobem, avšak pokud se vychází ze zvolených příslušně substituovaných anthrachinonů, vyrobí se další reprezentativní substituované anthrony obecného vzorce A.

Příprava 3

Způsob výroby anthryloxyalkylchloridů (sloučenin obecného vzorce C v reakčním schématu II)

a) Způsob výroby 2-(9-anthryloxy)ethylchloridu

6,0 g 2-chlorethyl-p-toluensulfonátu se přidá ke směsi 5 g anthronu a 5 g uhlíčitánu draselného ve 130 ml dimethylformamidu. Za teploty 70 °C se reakční směs míchá 24 hodin, poté se přidá k etheru. Výsledný roztok se promyje sředěným vodným roztokem hydroxidu draselného, suší míranem hořečnatým a odpaří. Získá se surový produkt, který se chromatografuje na silikagelu za eluování směsí hexanu a ethylacetátem v poměru 4 : 1. Dostane se 2-(9-anthryloxy)ethylchlorid.

b) Podobným způsobem, avšak za použití odpovídajících omega-chloralkyl-p-toluensulfonátů o delším řetězci se vyrobí další sloučeniny obecného vzorce C.

Příklady 1

Způsob výroby 1-(9-anthryloxy)-2-dimethylaminoethanu a příbuzných sloučenin obecného vzorce I

a) 5,0 g 2-(9-anthryloxy)ethylchloridu se zahřívá 5 hodin na teplotu 90 °C v 50 ml ethylen-glykolu obsahujícího 4,0 g dimethylaminu za použití chladiče ochlazeného suchým ledem. Rostok se potom ochladí a přidá voda. Výsledná směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt suší a odpaří. Surový produkt se chromatografuje na 100 g silikagelu, přičemž eluování se provádí roztokem methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 95 : 5 : 1. Získá se 1-(9-acethyloxy)-2-dimethylaminoethan, který se převede na maleát o teplotě tání 132 až 134 °C.

b) Podle postupu popsaného v odstavci a) uvedeném výše, avšak za použití příslušných 9-anthryloxyalkylchloridů o delším řetězci, jejichž syntéza je popsána v přípravě 3b), jako výchozích látek, se vyrobí tyto sloučeniny obecného vzorce I:

1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropan, jako fosfát, teplota tání 196 až 200 °C,

1-(9-anthryloxy)-4-dimethylaminobutan, jako fosfát, teplota tání 165 až 166 °C,

1-(9-anthryloxy)-6-dimethylaminohexan, jako fosfát, teplota tání 126 °C,

1-(9-anthryloxy)-8-dimethylaminooktan, jako fosfát, teplota tání 100 °C a

1-(9-anthryloxy)-5-dimethylaminopentan, jako suksinát, teplota tání 115 až 118 °C.

Příklady 2

Převod volné báze na sůl

K methanolickému roztoku 1,0 g 1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropanu se přidá dvojnásobný stechiometrický přebytek 3 % kyseliny fosforečné v methanolu. Poté se přidává diethylether, až vysrážení je úplné. Produkt se odfiltruje, promyje etherem, suší na vzduchu a rekrystaluje. Získá se 1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropanfosfát o teplotě tání 196 až 200 °C.

Podobným způsobem se všechny sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze mohou převést na adiční soli s kyselinou, působením příslušné kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné, kyseliny octové, kyseliny propionové, kyseliny glykolové, kyseliny pyrohroznové, kyseliny oxalové, kyseliny malonové, kyseliny jantarové, kyseliny jablečné, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny skořicové, kyseliny mandlové, kyseliny methansulfonové, kyseliny ethansulfonové, kyseliny benzoové, kyseliny p-toluensulfonové apodobně.

Příklady 3

Převod soli na volnou bázi

1,0 g 1-(9-anthryloxy)-2-aminoethanmaleátu se suspenduje v 50 ml etheru za míchání s dvojnásobným stechiometrickým přebytkem zředěného vodného roztoku uhlíčitánu draselného, až se sůl úplně rozpustí. Organická vrstva se potom oddělí, dvakrát promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří. Jako volná báze se dostane 1-(9-anthryloxy)-2-aminoethan.

Příklad 3

Přímá výměna adičních solí s kyselinou

1,0 g 1-(9-anthryloxy)-3-aminopropanacetátu se rozpustí v 50 ml vody, která obsahuje stechiometrický ekvivalent kyseliny sírové a roztok se odpaří do sucha. Produkt se suspenduje v ethanolu a filtruje, suší na vzduchu a rekrystaluje ze směsi methanolu a acetonu. Získá se 1-(9-anthryloxy)-3-aminopropanhydrogensulfát.

Výměny mezi jinými adičními solemi s kyselinami, které tvoří sloučeniny obecného vzorce I, se mohou provést podobným způsobem zpracováním s příslušnou anorganickou nebo organickou kyselinou.

Příklady 4 až 9

V příkladech 4 až 9 je aktivní složkou 1-(9-anthryloxy)-4-aminobutanfosfát, který se však může nahradit jinými sloučeninami obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi.

Příklad 4

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	25
Kukuřičný škrob	20
Laktóza, sušená rozstříkáním	153
Stearát hořečnatý	2

Výše uvedené složky se důkladně promísí a lisují do jednotlivých tablet opatřených zářezy.

Příklad 5

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	100
Laktóza, sušená rozstříkáním	148
Stearát hořečnatý	2

Výše uvedené složky se smíchají a vnesou do tvrdé želatinové kapsle.

Příklad 6

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	100
Laktóza	15
Kukuřičný škrob	25
Stearát hořečnatý	2

Výše uvedené složky se smíchají a vnesou do tvrdé želatinové kapsle.

P ř í k l a d 7

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	150
Laktóza	92

Výše uvedené složky se smíchají a vnesou do tvrdé želatinové kapsle.

P ř í k l a d 8

Připraví se pufovaný roztok o pH 7, který má toto složení:

Složka	
Účinná látka	0,1 g
Kyselina fumarová	0,5 g
Chlorid sodný	2,0 g
Methylparaben	0,1 g
Granulovaný cukr	25,5 g
Sorbitol (70 % roztok)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Destilovaná voda	do 100 ml

P ř í k l a d 9

Lokální prostředek se připraví takto:

Obsah složek	% hmot./hmot.
Účinné látky	0,5
Methylparaben	0,025
Propylparaben	0,015
Laurylsulfát sodný	1,0
Propylanglykol	12,0
Stearylalkohol	25,0
Bílá vazelina	25,0
Čistěná voda	q.s. do 100,0

Stearylalkohol a bílá vazelina se zahřejí na parní lázni na teplotu 75 °C. Za míchání se přidávají další složky, které byly předem rozpuštěny ve vodě a zahřáté na teplotu 75 °C. V míchání se pokračuje až směs stáhne.

P ř í k l a d 10

Stanovení protizánětlivého účinku za použití adjuvantem vyvolané artritidy u krys.

Tento postup je modifikací systému, který původně popsal G. M. Pearson v Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91 : 95 až 101 (1956). Samice bílých krys Simonsen o hmotnosti 160 až 180 g obdrží 0,1 ml suspenze *M. butyricum* (10 mg/ml) usmrcené horkem v parafinovém oleji, pomocí intradorální injekce do přibližně 1/4 ocasu v den 0. Počínaje dnem 1 se testovaný materiál podává orálně ve vhodné přísady (0,5 ml/dávka) dvakrát každý den po 17 dnů, v dávce 50 mg/kg za den. Dne 18. se intenzita otoku čtyř tlapek a ocasu stanoví za použití hodnotícího systému, kde otok u čtyř tlapek se hodnotí 0 až 4 pro každou z nich a otok ocasu se hodnotí 0 až 3, tak že celkový maximální součet je 19. Dne 18 se zvířata usmrtí a zjistí se hmotnost zadních tlapek. Stanoví se vzrůst hmotnosti tlapek nad hmotnost u zvířat z kontrolní skupiny bez zvýšené vnímavosti a porovná se se vzrůstem hmotnosti tlapek u citlivých zvířat, která nedostala žádný z testovaných materiálů. Z těchto údajů a procenta potlačení hmotnosti tlapek

se stanoví odezva. Testují-li se touto metodou sloučeniny podle přítomného vynálezu, vykazují protizánětlivý účinek.

Sloučenina	Procento potlačení odezvy hmotnosti tlapy
1-(9-anthryloxy)-2-aminoethan	27
1-(9-anthryloxy)-3-aminopropan	29
1-(9-anthryloxy)-4-aminobutan	60
1-(9-anthryloxy)-5-aminopentan	47
1-(9-anthryloxy)-2-dimethylaminoethan	27
1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropan	52
1-(9-anthryloxy)-6-dimethylaminohexan	32

Příklad 11

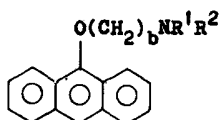
Toxicita sloučenin podle tohoto vynálezu

Připravený 1-(9-anthryloxy)-4-aminobutan ve vodném prostředí se podává orálně skupině 12 krys v úrovni dávky 0 (kontrola) a 50 mg/kg po dobu 17 dnů. Nepozoruje se žádné uhynutí a také žádné účinky na některé ze zvířat. Proto LD₅₀ pro 1-(9-anthryloxy)-4-aminobutan je větší než 50 mg/kg/d.

Jiné sloučeniny podle tohoto vynálezu nevykazují toxicitu při podobné úrovni dávky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 9-anthryloxyaminoalkanů obecného vzorce I



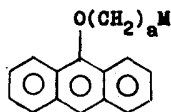
(I),

kde

R¹ a R² navzájem nezávisle znamenají vodík, alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkyl s 5 až 7 atomy uhlíku a

b znamená celé číslo 2 až 12,

a jejich fyziologicky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



kde

M znamená atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu a

a je celé číslo 2 až 12,

převeďte na sloučeninu obecného vzorce I působením acyklického nebo cyklického aminu, popřípadě v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, vody nebo jejich směsi, za teploty 60 až 180 °C, volná báze sloučeniny obecného vzorce I se převeďte působením kyseliny na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se působením báze převeďte na odpovídající volnou bázi nebo adiční sůl.

244149

14

sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se převede na jinou farmaceuticky přijatelnou
adiční sůl s kyselinou.