



OPIS PATENTOWY

135169

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 09 19 (P. 233104)

Pierwszeństwo: 80 09 19 Stany Zjednoczo-
ne Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 82 11 08

Opis patentowy opublikowano: 1986 12 31

Int. Cl⁷ C07C 39/17
C07C 43/205
C07C 49/447

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Młodych 8

Twórca wynalazku _____

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwa-
rzania nowych 4-[2-hydroksy-4-(podstawionych)
fenylo]naftaleno-1H-oli-2 i ich pochodnych o o-
gólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę
hydroksylową, R₁ oznacza atom wodoru lub grupę
benzylową, R₂ oznacza atom wodoru, R₃ ozna-
cza atom wodoru lub grupę hydroksylową, albo
R₂ i R₃ razem tworzą grupę keto lub grupę alki-
lenodwuoksy 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, przeciwy-
miotne i przeciwbiegunkowe, pozbawione działa-
nia narkotycznego.

Pomimo dostępności wielu środków przeci-
bólowych, prowadzone są na dużą skalę badania
nad wynalezieniem nowych środków o ulepszo-
nym działaniu, przydatnych do zwalczania w sze-
rokim zakresie bólu, i których stosowaniu towa-
rzyszą minimalne efekty uboczne. Najbardziej zna-
ny taki środek, aspiryna, nie ma praktycznego
znaczenia do zwalczania silniejszego bólu i wiad-
omo, że wywołuje różne niepożądane działania
uboczne. Inne środki przeciwbólowe, takie jak
meperydyna, kodeina i morfina stwarzają zagro-
żenie powstania nałogu. Dlatego oczywiste jest
istnienie zapotrzebowania na ulepszone i silne
środki przeciwbólowe.

Związki o działaniu przeciwbólowym, trankwili-

2

zującym i uspakajającym, przeciwlękowym i/lub
przeciwdrgawkowym, moczopędnym i przeciwbie-
gunkowym opisano w belgijskich opisach paten-
towych nr 870 404 i 870 402, W opisie nr 870 404
opisano (2-hydroksy-4-) podstawione (fenylo-cyk-
loalkanony i cykloalkanole a w opisie nr 870 402
pewne 2-(acylopodstawione) fenole, takie jak 2-
-(hydroksyalkilo)-4-(podstawione) fenole i 2-(keto-
alkilo)-4-(podstawione) fenole.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych
Ameryki nr 3 576 887 opisano szereg 1-[1'-hydro-
ksy(alkilo-2-) o-hydroksyfenylo] cykloheksanów,
które wykazują działanie depresyjne na central-
ny układ nerwowy (CNS).

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych A-
meryki nr 3 974 157 opisano 2-fenylocykloheksano-
ny, które mogą być podstawione w pierścieniu
fenylowym jedną lub dwoma grupami alkilowy-
mi, hydroksylowymi lub alkoksylowymi, służące
jako produkty pośrednie do wytwarzania 1-(ami-
noalkilo)-2-fenylocykloheksanoli, przydatnych jako
środki przeciwbólowe, do znieczulania miejscowe-
go i jako środki przeciw arytmii.

W Chemical Abstracts, 85, 176952f (1976) opi-
sano szereg 3-fenylo- i 3-fenyloalkilocykloheksa-
nonów jako produktów pośrednich do wytwarza-
nia 2-aminometylo-3-fenylo (lub fenyloalkilo) cy-
kloheksanów, wykazujących działanie przeciw-
bólowe, uspokajające, antydepresyjne i przeciw-
drgawkowe.

Nowe związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku skutecznie działają na CNS, zwłaszcza jako środki znieczulające u ssaków, włącznie z ludźmi.

Związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową, zawierające centra asymetryczne w pozycjach 2, 4, 4a oraz 2a i 6' mogą oczywiście zawierać dodatkowe centra asymetryczne w podstawniku -Z-W- w pierścieniu fenylovym. Faworyzowana jest zależność cis- pomiędzy podstawnikami w pozycjach 2- i 4-dwucyklicznej reszty, a 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 wytwarzanych sposobem według wynalazku mają wzory 3, 4 i 5, w których R_s oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupa o wzorze 9 oznacza grupę -O- lub grupę o wzorze 10 a R₂ i R₃ mają poprzednio podane znaczenie.

Należy zaznaczyć, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę benzylovą, nie mają działania farmakologicznego wymienionego poprzednio, lecz są przydatne jako związki pośrednie do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru.

Dla wygody powyższe wzory przedstawiają związki racemiczne. Związki o ogólnych wzorach 1-4 obejmują jednak modyfikacje racemiczne związków, 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 R₂ oznacza atom wodoru, R₁ oznacza atom wodoru, R₃ oznacza atom wodoru a Z i W mają wyżej podane znaczenie.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te z nich, w których R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, Z oznacza grupę $-C(CH_3)_2(CH_2)_6$ a W oznacza atom wodoru.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1 przedstawione ogólnym wzorem 1', w którym R₂, R₃, Z i W mają wyżej podane znaczenie dla związków korzystnych. Ponadto korzystnymi związkami pośrednimi o wzorach 3, 4 i 5 są te związki które służą jako związki pośrednie do wytwarzania korzystnych związków o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku nowe 4-[2-hydroksy-4- (podstawione) fenylo] naftaleno-(1H)-ole-2 i ich pochodne o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie wytwarza się, redukując związek o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, Z i W mają wyżej podane znaczenie, a R₂ i R₃ razem tworzą grupę keto lub grupę alkilenodwuoksy o 2-4 atomach

węgla, i ewentualnie w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę benzylovą zastępuje się tę grupę atomem wodoru; ewentualnie deketalizuje się otrzymany związek o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ razem tworzą grupę alkilenodwuoksy o 2-4 atomach węgla, do grupy keto i ewentualnie redukuje się otrzymany keto-związek.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2 wytwarza się poddając reakcji Grignarda odpowiedni 2-bromo-5-(Z-W- podstawiony) fenol, którego grupa wodorotlenowa jest chroniona, z sześciowodoronaftaleno-(1H)-onem-2 o ogólnym wzorze 4, w którym albo R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, albo R₂ i R₃ razem tworzą grupę o wzorze 11. Ta reakcja jest stereoselektywna i jest zilustrowana na schemacie 1, przedstawiającym reakcję, prowadzącą do przekształcenia związku o wzorze 4a (związek o wzorze 4, w którym R₂ i R₃ tworzą razem grupę etylenodwuoksy) w związek o wzorze 1a. Wytwarzanie reagentów, 2-bromo-5-(Z-W-podstawionych) fenoli opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4147 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 metylowe, etylowe, a korzystnie benzylova lub podstawiona benzylova, 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-IIIrząd.-butylosilowa. 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. Inne reagenty, takie jak kwas jodowodorowy, chlorowodorek lub bromowodorek pirydyny, lub n-alkilomerkaptydy litu w sześciometylofosforoamidzie można stosować do usuwania ochronnych grup eterowych takich jak grupy metylowe lub etylowe. Gdy grupami ochronnymi są grupy benzylova lub podstawiona grupa benzylova, 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 benzylovej polega na traktowaniu n-butylolitem w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji. Grupę dwumetylo-IIIrząd.-butylosilową usuwa się na drodze łagodnej hydrolizy.

Dokładna struktura chemiczna grup ochronnych 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 gru-

py hydroksylowe. Korzystnymi grupami ochronnymi są grupy metylowa i benzylowa, ponieważ dają się one łatwo usuwać.

2-bromo-5(Z-W-podstawiony) fenol z ochronioną grupą hydroksylową poddaje się następnie reakcji i z magnezem w obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku i zwykle w obecności promotora, np. soli miedziawych, takich jak chlorek, bromek i jodek (aby promować addycję w pozycjach 1, 4) i z odpowiednim związkiem 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 2, z ochronioną grupą hydroksylową (związek o wzorze 2, w którym R₁ oznacza 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 2 z grupą ochronną traktuje się następnie, jeśli trzeba, odpowiednim reagentem aby usunąć grupę ochronną. Grupę benzylową 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. chlorowodorkiem pirydyny.

W większości przypadków w sposobie 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.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się z odpowiednio ochronionych związków o wzorze 2 przez redukcję. Korzystnym środkiem redukującym w tym etapie jest bromowodorek sodu, ponieważ nie tylko zapewnia on zadowalającą wydajność pożądanego produktu, lecz również zachowuje grupę ochronną na fenolowej grupie wodorotlenowej i reaguje wystarczająco powoli z hydrolitycznymi rozpuszczalnikami (metanol, etanol, woda), aby pozwolić na ich użycie jako rozpuszczalników. Zwykle stosuje się temperaturę od -40°C do około 30°C. W celu zwiększenia selektywności redukcji można stosować niższą temperaturę, nawet do -70°C. Wyższa temperatura powoduje reagowanie borowodoru sodu z hydrolitycznym rozpuszczalnikiem. Jeśli dla określonej redukcji pożądana jest lub wymagana wyższa temperatura, jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol izopropylowy lub eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego. Niekiedy korzystny jako środek redukujący jest trój-lirząd.-butyloborowodorek potasu, gdyż

sprzyja on stereoselektywnemu tworzeniu 2-beta-hydroksypochodnej. Redukcję prowadzi się w suchym tetrahydrofuranie w temperaturze poniżej około -50°C, stosując równomolowe ilości związku ketonowego i środka redukującego.

Środki redukujące, które również można stosować, takie jak borowodorek litu, wodorek dwuizobutyloglinu lub wodorek litowo-glinowy wymagają warunków bezwodnych i niehydrolitycznych rozpuszczalników, takich jak 1,2-dwumetoksyetan, tetrahydrofuran, eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego.

Związki o wzorze 1 pozbawione grup ochronnych, w których OR₁ oznacza grupę wodorotlenową można oczywiście otrzymywać bezpośrednio przez katalityczną redukcję odpowiednich związków z grupami ochronnymi (związek o wzorze 2, w którym R₁ oznacza grupę benzylową) nad palladem osadzonym na węglu, lub przez redukcję chemiczną związków niechronionych (o wzorze 2, w którym R₁ oznacza atom wodoru). W praktyce korzystnie jest wytwarzać pozbawione grup ochronnych związki o wzorze 1, (w którym R₁ oznacza grupę hydroksylową) przez redukcję odpowiednich związków o wzorze 2 (w którym R₁ oznacza grupę benzylową) z ochronną grupą benzylową jak opisano wyżej, gdyż pozwala to na stereochemiczną regulację i tworzenie jako głównego produktu 2-beta-hydroksy-epimeru (patrz przekształcenie związku o wzorze 2A w związek o wzorze 1a) i tym samym ułatwia wydzielanie i oczyszczanie epimericznych 2-hydroksypochodnych Grupa ketalowa w pozycji 6, o ile występuje, zostaje przekształcona przez traktowanie wodnym roztworem kwasu w grupę keto.

Związki o wzorze 2A służą jako produkty przejściowe do wytwarzania związków o wzorach 1a i 1b. Redukcja grupy keto sposobami takimi jak opisano wyżej daje odpowiedni dwuhydroksylowy związek o wzorze 1b.

Związki o wzorach 1b, w których grupa 2-hydroksylowa i podstawnik R₂ (OH) ma konfigurację beta, rozdziela się na diastereoizomery przez tworzenie odpowiednich d-migdałanów w reakcji z kwasem d-migdałowym. Dogodny sposób wytwarzania d-migdałanów polega na reagowaniu związków o wzorze 1b, z nadmiarem kwasu d-migdałowego w benzenie w obecności jednowodziału kwasu p-toluensulfonowego w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną z ciągłym usuwaniem wody. Tak otrzymane diastereoizomeryczne migdałany rozdziela się na drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Hydroliza estrów węglanu potasu w mieszaninie metanol-tetrahydrofuran-woda daje enancjomeryczne postaci związków o wzorze 1b.

W reakcjach przedstawionych na schemacie 1 grupę keto (lub alkilendwuoksy) można przekształcić w inne podstawniki o znaczeniu objętym symbolami R₂ i R₃, jeśli trzeba, w dowolnym etapie przedstawionym na schemacie. Ze względów ekonomicznych zwykle korzystne jest prowadzić reakcję kolejno i przekształcać grupę alkilendwuoksy w inne grupy obojętne znaczeniem pod-

stawników R₂ i R₃, jak przedstawiono na schemacie 1.

Pożądaný 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 6 katalizuje się, stosując glikol alkilenowy o 2—4 atomach węgla, postępując jak opisano wyżej. Katalizowany produkt estryfikuje się następnie w niekwaśnych warunkach, stosując siarczany dwumetylowy, w obecności węglanu potasu. Nienasycony ester o wzorze 7 przekształca się następnie w keton o wzorze 5a w reakcji z zawierającym metal dwumetylohydrazonem acetonu.

Reakcja polega na wprowadzaniu metalu do dwumetylohydrazonu acetonu w reakcji z odpowiednim środkiem litującym, takim jak n-butylo-lit, dwuizopropylamidolit w rozpuszczalniku obojętnym dla 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° do — 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 7, wytwarzając dwumetylohydrazon estru o wzorze 5a. Utleniająca hydroliza dwumetylohydrazonu przy użyciu np. wodnego roztworu nadjodanu sodu, przy pH 7 lub chlorku miedziowego w mieszaninie wodotetrahydrofuran przy pH 7 daje ester związku o wzorze 5a. Hydroliza (zmydlenie) estru daje związek o wzorze 5a.

Keton o wzorze 5a 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-IIIrzed.-butylolitu, 9-borodwucyklo [3.3.1]nonan i trój-IIIrzed. butoksygli-nowoderek litowy. Tak otrzymany ketoaldehyd, który jest w stanie równowagi z odpowiednim laktolem o wzorze 3b cyklizuje się następnie na drodze międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej przy użyciu drugorzędowej aminy, korzystnie piroolidyny i kwasu octowego jako katalizatora, wytwarzając dwucykliczny keton o wzorze 4a.

Właściwości przeciwbólowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczane w próbach przy użyciu bolesnych bodźców. Badania prowadzone przy użyciu stymulowanych technicznie bodźców bólowych.

a) Badanie znieczulenia myszy metodą gorącej płytki. Zastosowano zmodyfikowaną metodę Wolfe i Mac Donald, J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300—307 (1944). Do łap myszy na płytce alumini-

niowej o grubości 3,175 mm doprowadzono kontrolowany bodziec cieplny. Pod płytką umieszczony był reflektor lampy ogrzewającej, emitujący podczerwień, o mocy 250 watów. Regulator termiczny, połączony z termistorami na powierzchni płytki, tak programował ciepło lampy, żeby utrzymywała ona stałą temperaturę 57°C. Każdą mysz wpuszczano do szklanego cylindra (o średnicy 16,51 cm) spoczywającego na gorącej płytce i rozpoczynano pomiar czasu z chwilą gdy łapy zwierzęcia dotknęły płytki. Myszy obserwowano po upływie 0,5 i 2 godzin po podaniu badanego związku śledząc pierwsze ruchy „drgające” jednej lub obu tylnych łap albo upływ 10 sekund bez takich ruchów. Morfina ma MPE₅₀ = 4—5,6 mg/kg (podskórnie).

b) Badanie znieczulenia myszy na drżenie ogona. Badanie drżenia ogona u myszy prowadzono zmodyfikowaną metodą D'Amour i Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74—79 (1941), stosując na ogon ciepło o regulowanej, wysokiej intensywności. Każdą mysz umieszczano w odpowiednio dopasowanym cylindrze metalowym, z ogonem wystającym od strony jednego końca. Cylinder był tak ustawiony, żeby ogon myszy spoczywał płasko na przykrytej lampie grzejnej. Na początku badania usuwano aluminiową osłonę lampy, pozwalając aby strumień światła przeszedł przez szczelinę i zogniskował się na końcu ogona. Równocześnie uruchamiano przyrząd do pomiaru czasu. Stwierdzono utajenie nagłego drżenia ogona. Myszy nietraktowane badanym związkiem reagowały w ciągu 3—4 sekund po ekspedycji na światło lampy. Końcowym momentem ochrony przed bodźcem było, 10 sekund. Każdą mysz badano 0,5 i 2 godziny po dodaniu morfiny i badanego związku. Morfina ma MPE₅₀ = 3,2—5,6 mg/kg (podskórnie).

c) Postępowanie przy próbie zanurzenia ogona. Metoda ta jest modyfikacją próby prowadzonej w zbiorniku postępowania rozwiniętego przez Benbasset i in., Arch. Int. Pharmacodyn. 122, 434 (1959). Myszy albinosy płci męskiej (19—21g) gatunku the Charles River CD-1 ważono i zaznaczano w celach identyfikacyjnych. Normalnie, w każdej grupie traktowanej badanym związkiem było 5 zwierząt, z których każde służyło samo dla siebie jako próba porównawcza. Dla ogólnych celów badawczych, nowe związki poddawane badaniu podawano najpierw w dawce 56 mg/kg dootrzewnowo lub podskórnie, w objętości 10 ml/kg. Przed podaniem związku oraz w czasie 0,5 i 2 godzin po podaniu leku każde zwierzę umieszczano w cylindrze. Każdy cylinder miał otwory zapewniające właściwe przewietrzanie i był zamknięty okrągłym tamponem z nylonu, przez który wystawał ogon zwierzęcia. Cylinder ustawiony był w pozycji stojącej a ogon był całkowicie zanurzony w łaźni wodnej o stałej temperaturze 56°C. Końcowym momentem każdej próby było energiczne drgnięcie lub szarpnięcie ogona sprzężone z reakcją ruchową. W pewnych przypadkach, moment końcowy był mniej gwałtowny po podaniu leku. W celu zapobieżenia niepożądanemu zniszczeniu tkanek, próbę przerywano i ogon zwierzęcia usuwa-

wo z łaźni wodnej po 10 sekundach. Reakcję utajenia, czyli czas upływający między bodźcem a reakcją, rejestrowano w sekundach, z dokładnością do 0,5 sekundy. Badania kontrolne vehiculum i ocenę standardu o znanej sile działania prowadzono równolegle z badaniami ocenianych związków. Jeżeli aktywność badanej substancji nie powracała do wartości zerowych z chwilą upływu 2 godzin badania, utajone reakcje określano w 4 i 6 godzin. Pomiaru końcowego dokonywano w 24 godzinie, jeżeli pod koniec dnia badań nadal utrzymywało się działanie badanego związku. Badania prowadzone przy użyciu stymulowanych chemicznie bodźców bólowych.

Tłumienie działania fenylobenzochinonu, środka wywołującego spazm. 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 wstrzyknięto dootrzewnowo fenylobenzochinon, znany środek drażniący, wywołujący skurcze brzucha. Myszy obserwowano w ciągu 5 minut na występowanie lub brak spazmu, rozpoczynając obserwację 5 minut po wstrzyknięciu środka drażniącego. Określano MPE leku podanego wstępnie jako środek blokujący spazm.

Badania prowadzone przy użyciu stymulowanych naciskiem bodźców bólowych.

Działanie przy próbie Haffnera zaciskania ogona. Do określania wpływu badanego związku na napastliwy atak wywołany bodźcem zaciskania ogona stosowano modyfikację próby Haffnera, Experimentelle Prufung Schmerzstillender, Deutch. Med. Wschr., 55, 731—732 (1929). Badania prowadzono na szczurach albinosach płci męskiej (50—60 g) gatunku the Charles River (Sprague-Dewley) CD. Przed podaniem leku i ponownie w 0,5, 1, 2, i 3 godziny po podaniu u nasady ogona szczura zaciskano zacisk Johna Hopkins 6,25 cm „bulldog”. Końcowym momentem każdej próby jest zachowanie polegające na napadzie i gryzieniu skierowanemu na bodziec urażający, z tym, że okres utajenia, do chwili wystąpienia napadu, rejestrowano w sekundach. Zacisk usuwano po 30 sekundach, o ile napad jeszcze nie nastąpił, a okres utajenia reakcji rejestrowano jako 30 sekund. Morfina jest aktywna w dawce 17,8 mg/kg (dootrzewno).

Badanie prowadzone przy użyciu stymulowanych elektrycznie bodźców bólowych. Próba „wzdrganie — skok”. Do określenia progu bólu stosowano modyfikację próby zwanej badaniem „wzdrganie — skok” według Tenen, Psychopharmacologia, 12, 278—285 (1968). Badania prowadzono na szczurach albinosach płci męskiej (175—200 g) gatunku Charles River (Sprague-Dawley) OD. Przed podaniem leku łapy każdego zwierzęcia zanurzone w 20% roztworze gliceryna/roztwór soli. Zwierzęta umieszczano następnie w komórze i wystawiano na serię wstrząsów od strony łap, których natężenie rosło w odstępach 30-sekundowych. Natężenia te wynosiły 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 i 3,04 mA. Zachowanie każdego

zwierzęcia stopniowano według wystąpienia a) wzdrgania, b) pisku i c) skoku lub ruchu szybkiego cofania się w momencie wstrząsu. Na pojedynczą serię wstrząsów o narastającym natężeniu wystawiano każdego szczura bezpośrednio przed oraz po upływie 0,5, 2, 4 i 24 godzinach po podaniu leku.

Wyniki opisanych badań rejestrowano jako procent maksymalnego możliwego działania i określano skrótowo jako procent MPE. Wartość % MPE każdej grupy porównywano statystycznie z % MPE standardu i wartościami uzyskanymi dla badań kontrolnych, czyli przed podaniem leku. Wartość % MPE obliczono 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 zestawiane 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, pigulek, proszków lub granulek zawierających takie rozczynniki jak skrobia, cukier mleczny, pewne typy glin etc. 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 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 czynnej z 9 częściami wagowymi takiego rozpuszczalnika jak skrobia lub cukier mleczny a następnie przez umieszczenie tej mieszaniny w zamkniętych kapsułkach żelatynowych, żeby 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 przygotowania tabletek, takich jak skrobia, środki wiążące i sklejające, w taki sposób, żeby 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 R₁ we wzorze 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 grupy związków o wzorze 8 wytwarzanych sposobem według wynalazku. Wyniki podano w tabeli 1. W tabeli tej zastosowano następujące skróty metod stosowanych w badaniach FBQ=fenylobenzochinon, środek wywołujący spazm; RTC=zasisk ogona szczura.

Tabela 1
Aktywność przeciwbólowa — MPE₅₀ mg/kg
Droga podawania — podskórnie

~H	~OH	R ₁	R ₂	FBQ	RTC
—○—		H	H	3,19	—
—H	◀H	H	H	1,46	13,4
◀H	OH	H	H	1,24	—
---H	◀OH	---H	◀OH	0,55	2,3
---H	◀OH	◀H	---OH	3,22	6,9
---H	◀OH	—○—		1,44	5,6

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 działaniu 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 rozpuszczalniki jak skrobia, cukier mleczny, pewne rodzaje glin etc. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub

równorzędnych rozpuszczalników. 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 Neimegeersa i in., Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van Bever and Harbans Lal, Eds., 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.

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 związki o wzorze 1 lub o wzorze 2 wytwarza się przez zmieszanie 1 części wagowej leku z 9 częściami wagowymi takiego rozpuszczalnika jak skrobia lub cukier mleczny, a następnie przez umieszczenie tej mieszaniny na zamkniętych kapsułkach żelatynowych, w taki sposób, żeby każda kapsułka zawierała 100 części mieszaniny. Tabletki zawierające substancję czynną wytwarza się przez zestawienie odpowiednich mieszanin leku i standardowych składników używanych do przygotowywania tabletek, takich jak skrobia, środki wiążące i sklejające, w taki sposób, żeby każda tabletka zawierała od 0,01 do 100 mg substancji czynnej.

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.

Przykład I. Wytwarzanie 1,2-alfa-3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta [2-ben-

zyloksy-4-/1,1-dwumetyloheptylo/fenyl]-naftalen-2-beta-olu i jego izomeru alfa. A. Wytwarzanie 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8, 8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4-/1,1-dwumetyloheptylo/fenyl]-naftalen-2/1H/-onu.

Do 641 mg (26,7 mmola) metalicznego magnezu dodawano roztwór 5,20 g (13,4 mmola) 1-brom-2-benzylloksy-4-1, 1-dwuetyloheptylo/benzenu w 27 ml czterowodorofuranu. Po 5-ciominutowym okresie inicjacji szybkość dodawania regulowano tak, żeby roztwór utrzymywać akurat w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość mieszano dalsze 30 minut podczas chłodzenia do temperatury 25°C a następnie ochłodzono do temperatury -15°C i dodano 127 mg (0,668 mmola) jodku miedziawego. Całość mieszano 5 minut, a następnie w ciągu 10 minut dodano roztwór 1,8 g (12,2 mmola) trans-4a-5,6,7,8,8a-sześciowodoronaftalen-2(1H)-onu w 10 ml czterowodorofuranu. W połowie dodawania naftalenu do mieszaniny dodano drugą porcję 127 mg (0,668 mmola) jodku miedziawego. Całość mieszano dalsze 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 i 250 ml eteru. Wyciąg eterowy gwałtownie ochłodzonej mieszaniny przemyto raz 250 ml nasyconego roztworu chlorku amonu, suszono siarczanem magnezu 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 w podczerwieni IR (CHCl₃): 1724 1626 i 1582 cm⁻¹. Jon masowy MS (m/e): 460 (M⁺), 440, 375, 369, 363, 35 i Δ91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,88 m/m, terminalna grupa metylowa), 1,28/s, dwie geminalne grupy metylowe), 5,12 (s, benzylova grupa metylenowa, 6,90 (dd, J=8 i 2Hz, ArH), 6,90 (d, J=2Hz, ArH), 7,12 (d, J=8Hz, ArH) i 7,42 (s, PhH).

B. Wytwarzanie 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7, 8,8a-alfa- Dziesięciowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fenyl]-naftalen-2-beta-olu i jego izomeru 2-alfa

Do roztworu o temperaturze -5°C 2,40 g (5,24 mmola) 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo) fenyl]-naftalen-2(1H)-onu w 15 ml metanolu i 5 ml czterowodorofuranu dodano 199 mg (5,24 mmola) borowodoru sodu. Reagenty mieszano 30 minut a następnie dodano do 250 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i 250 ml eteru. Wyciąg eterowy przemyto raz 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, suszono siarczanem magnezu i odparowano. Surową pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego eluowanego 12 ml frakcjami mieszaniny 2:1 pentan:eter, otrzymując w kolejności eluowania 0,572 g (24%) izomeru 2-alfa tytułowego związku i 1,53 g (64%) tytułowego związku.

Tytułowy związek:

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3333, 1618 i 1575 cm⁻¹. Jon masowy MS (m/e): 462 (M⁺), 447,

377, 354, 285, 269 i 91.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,58 (m, terminalna grupa metylowa), 1,28 (s, dwie geminalne grup metylowe), 3,0 (m, H benzylovy), 3,75 (bm, H karbinolowy), 5,07 (s benzylova grupa metylenowa), 6,9 (m, ArH) i 7,36 (s, PhH).

Izomer alfa tytułowego związku:

Widmo z podczerwieni IR (CHCl₃): 3571, 3425, 1616 i 1575 cm⁻¹. Jon masowy MS (m/e): 462 (M⁺), 377, 354, 285, 169 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,87 (m, terminalna grupa metylowa), 1,27 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 4,18 (m, H, karbinolowy), 5,05 (s, benzylova grupa metylenowa), 6,85 (m, ArH), 7,07 (d J=8Hz, ArH) i 7,38 (m, ArH).

Przykład II. Wytwarzanie 1,2-alfa-3-4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-Dziesięciowodoro-4-beta- [4-(1,1-dwumetyloheptylo-2-hydroksyfenyl) naftalen-2-beta-olu.

Mieszaninę 1,48 g (3,19 mmola) 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenyl]-naftalen-2-beta-olu i 300 mg 5% Pd(C) 50% H₂O w 15 ml etanolu mieszano pod ciśnieniem 0,980665 · 10⁵ KPa wodoru w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną sączone przez ziemię okrzemkową z użyciem octanu etylu i przesącz odparowano do postaci oleju. Surowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 40 g żelu krzemionkowego eluowanego 10 ml frakcjami mieszaniny 2:1 pentan:eter, otrzymując 875 mg (74%) tytułowego związku). Temperatura topnienia 127—128°C (pentan).

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3333, 1618 i 1582 cm⁻¹. Jon masowy MS (m/s): 372 (+), 354, 287 i 269.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,82 (m, terminalna grupa metylowa), 1,28 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 2,72 (m, benzylova grupa metinowa), 3,82 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,8 (m, ArH) i 7,08 (d, J=8Hz, ArH). Analiza: Obliczono dla C₂₈H₃₀O₂: C 80,59 H 10,82 znaleziono: C 80,57 H 10,62

Przykład III. Wytwarzanie 1,2-beta, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-alfa-Dziesięciowodoro-4-beta- [4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenyl]naftalen-2-alfa-olu.

Postępując jak w przykładzie II- redukowano 500 mg (1,08 mmola) 1,2-beta, 3,4-alfa, 4a-beta, 5, 6,7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)-fenyl]-naftalen-2-alfa-olu otrzymuje 200 mg (50%) tytułowego związku). Temperatura topnienia 120—122°C (pentan).

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3333, 1626 i 1570 cm⁻¹. Jon masowy MS (m/e): 327 (M⁺), 357, 354 287 i 269. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,86 (m, terminalna grupa metylowa), 1,28 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,00 (m, benzylova grupa metinowa), 4,28 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,84 (m, ArH) i 7,03 (d, J=8Hz, ArH).

Analiza: obliczona dla C₂₈H₃₀O₂: C 80,59 H 10,82 znaleziono: C 80,47 H 10,51

Przykład IV. Wytwarzanie ketalu 6-etyleno-

wego 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta, 5,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta- [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-2-beta-hydroksy-naftalen-6(7H)-onu i jego izomeru 2-alfa.

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

Postępując jak w przykładzie I A, 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-2(1H), 6(7H)-dionu poddano reakcji otrzymując 9,94 g (40%) tytułowego związku w postaci oleju. Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 1712 1613 i 1575 cm⁻¹.

Jon masowy PRM8 (m/e): 518.3390 (M⁺), obliczono dla C₂₄H₂₆O₄: 518.3392), 433, 273, 243, 153, 140 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR CDCl₃ (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=2Hz, ArH), 6,84 (dd, J=8 i 2 Hz, ArH), (d, J=8Hz) i 7,37 (s, PhH).

B. Wytwarzanie ketalu 6-etylenowego 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta (2-benzylloksy-4-) 1,1-dwumetyloheptylo fenylo -2-beta-hydroksy-naftalen-6(7H)-onu i jego izomeru 2-alfa.

Postępując jak w przykładzie I części B, 9,8 g (18,9 mmola) ketalu 6-etylenowego 3,4-alfa, 4a-beta, 5,8,8a-alfa-sześciowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4a-(1,1-dwumetyloheptylo) fenylo (naftaleno-2) 1H, 6(7H)-dionu, otrzymanego jak opisano w części A, zredukowano do 1,5 g (15%) izomeru alfa tytułowego związku, 175 g (18%) mieszaniny i 4,0 g (41%) tytułowego związku.

Tytułowy związek:

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 5597, 3448 i 1582 cm⁻¹. Jon masowy FRMS (m/e): 520.3580 (M⁺, obliczono dla C₂₄H₂₆O₄: 520.3548), 435, 244, 243, 154, 153, 140 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (ODCl₃): δ 0,81 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,2 (m, benzylowa grupa metinowa), 3,8 (m, karbinolowa grupa metinowa) i ketal etylenowy), 5,02 (s, benzylowa grupa metinowa), 9,0 (m, ArH), 7,07 (d, J=8Hz, ArH) i 7,35 s, PhH).

Izomer 2-alfa tytułowego związku:

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3448, 1613 i 1578 cm⁻¹. Jon masowy HRMS (m/e): 520.3496 (M⁺, obliczono dla C₂₄H₂₆O₄: 520.3548), 435, 323, 244, 243 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,82 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,4 (m, benzylowa grupa metinowa), 3,80 (bs, grupa ketalu etylenowego), 4,12 (m, karbinolowa grupa metinowa), 5,02 (s, benzylowa grupa metylenowa), 6,88 (m, ArH), 7,07 (d, J=8Hz, ArH) i 7,38 (m, PhH).

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

Mieszaninę 2,0 g (8,85 mmola) ketalu 6-etyleno-

wego 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta-5,88-alfa-ośmiowodoro-4-beta- [2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo) fenylo] -2-beta-hydroksy-naftalen-6(7H)-onu, tytułowego związku z przykładu IV, w 50 ml czterowodorofuranu i 25 ml 1 N roztworu kwasu solnego ogrzewanego w temperaturze 70°C w ciągu 4 godzin. Reagenty ochłodzono i dodano do 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu — 300 ml eteru. Wyciąg eterowy przemyto dwukrotnie porcjami po 250 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, suszono siarczanem magnezu i odparowano, otrzymując 1,9 g (100%) tytułowego związku w postaci oleju.

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3425, 1709, 1608 i 1575 cm⁻¹.

Jon masowy HRMS (m/e): 476.3278 (M⁺, obliczono dla C₂₂H₂₄O₃: 476.3285), 371, 259, 233, 200, 147 i 91.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl₃): δ 0,84 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,2 (m, benzylowa grupa metinowa), 3,85 (m, karbinolowa grupa metinowa), 5,5 (z, benzylowa grupa metylenowa), 6,9 (m, ArH), 7,03 (d, J=8Hz, ArH) i 7,38 -s, PhH).

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

Postępując jak w przykładzie II, 330 mg (0,692 mmola) 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta-2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo) fenylo] -2beta-hydroksy-naftalen-6(7H)-onu zredukowano otrzymując 218 mg tytułowego związku.

Temperatura topnienia 160—161°C (acetonitryl).

Widmo w podczerwieni IR (CHCl₃): 3571, 3333, 1706, 1621, i 1582 cm⁻¹.

Jon masowy HRMS (m/e): 386.2844 (M⁺, obliczono dla C₂₂H₂₂O₃: 386.2817), 368, 301, 283 i 110. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (100 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (bt, J=6Hz, terminalna grupa metylowa), 1,24 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,08 (m, benzylowa grupa metinowa), 3,32 (bd, J=4Hz, OH), 3,82 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,7 (m, ArH), 6,96 (d, J=8Hz, ArH) i 8,1 (bs, OH).

brZbn

Przykład VII. Wytwarzanie 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6,7,8,8a-alfa-Dziesięciowodoro-4-beta) 2-benzylloksy-4(1,1-dwumetyloheptylo) fenylo (-naftaleno-2-beta, 6-alfa-diolu).

Postępując jak w przykładzie I B, 500 mg (1,05 mmol) 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,8,8a-alfa-ośmiowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4- (1,1-dwumetyloheptylo) fenylo] -2-beta-hydroksy-naftalen-6(7H)-onu, tytułowy produkt z przykładu V, zredukowano otrzymując z ilościową wydajnością tytułowy związek w postaci oleju.

Magnetyczny rezonans protonowy PHR (CDCl₃): δ 0,84 (m, terminalna grupa metylowa); 1,25 (s, dwie geminalne grupy metylowe), ~3,0 (m, benzylowa grupa metinowa), 3,8 (bm, karbinolowa grupa metinowa), 5,02 (s, benzylowa grupa metylenowa), 6,95 (m, ArH), 7,10 (d, J=8Hz, ArH) i 7,40

(s, PhH).

Przykład VIII. Wytwarzanie 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6-alfa, 7,8,8a-alfa-Dziesięciowodoro-4-beta (2-benzylloksy-4- (1,1-dwumetyloheptylo) fenylo (-naftalen-2-beta, 6-beta-diolu.

Do roztworu 400 mg (0,84 mmola) tytułowego produktu z przykładu V, 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta, 5,8,8a-alfa-ośmiowodoru-4-beta- [2-benzylloksy-4- (1,1-dwumetyloheptylo) fenylo (-2-beta-hydroksy- (naftalen-6(7H)-onu w 2 ml czterowodorofuranu o temperaturze 25°C dodano 5,04 ml (2,52 mmola) III-rzęd. butyloborowodoru potasu (0,5 M roztwór w czterowodorofuranie). Reagenty mieszano 30 minut, ochłodzono do temperatury 0°C a następnie utleniano 10 ml czterowodorofuranu, 30 ml 1N roztworu wodorotlenku sodu i 6 ml 30% roztworu nadtlenu wodoru. Po 30 minutach reagenty dodano do 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu i 300 ml eteru. Wyciąg eterowy przemyto raz 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci oleju. Surowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego eluowanego w 10 ml frakcjach 1 l. 50% mieszaniny eter-heksan a następnie 100% eterem, otrzymując 283 mg (71%) tytułowego związku w postaci oleju.

$R_1=0,23$ (0,25 mm żelu krzemionkowego, eter).

Przykład IX. Wytwarzanie 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6-beta, 7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta- [4- (1,1-dwumetyloheptylo) -2-hydroksyfenylo] -naftalen-2-beta, 6-alfa-diolu.

Postępując jak opisano w przykładzie II, 502 mg (1,05 mmola) surowego 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6-beta, 7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta [2-benzylloksy-4- (1,1-dwumetyloheptylo) fenylo] -naftalen-2-beta, 6-alfa-diolu zredukowano katalitycznie otrzymując 300 mg (74%) tytułowego związku z postaci piany.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (100 MHz, $ODCl_3$): δ 0,83 (m, terminalna grupa metylowa), 2,84 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,47 i 3,87 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,80 (m, ArH) i 6,99 (d, $J=8\text{Hz}$, ArH).

Jon masowy HRMS (m/e): 388.2781 (M^+ , obliczo-

no dla $C_{28}H_{40}O_8$: 388.2973), 370, 352, 303, 285 i 267

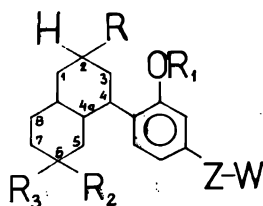
Przykład X. Wytwarzanie 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6-alfa, 7,8,8a-alfa-Dziesięciowodoro-4-beta- [4- (1,1-dwumetyloheptylo) -2-hydroksyfenylo] -naftalen-2-beta, 6-beta-diolu.

Postępując jak opisano w przykładzie II, 283 mg (0,592 mmola) 1,2-alfa, 3,4-alfa, 4a-beta, 5,6-alfa, 7,8,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta- [2-benzylloksy-4- (1,1-dwumetyloheptylo) fenylo] -naftalen-2-beta, 6-beta-diolu zredukowano otrzymując 145 mg (63%) tytułowego związku.

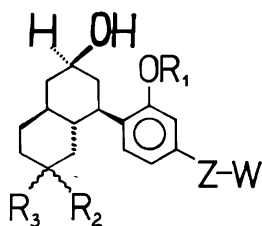
Temperatura topnienia 91–92°C (eter dwuizopropylowy). Magnetyczny rezonans protonowy PMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85 m, terminalna grupa metylowa, 1,20 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 2,80 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,80 (bm, karbinolowa grupa metinowa), 4,03 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,85 (m, ArH) i 7,12 (d, $J=8\text{Hz}$, ArH). Jon masowy HRMS (m/e): 388.2985 (M^+ , obliczono dla $C_{28}H_{40}O_8$: 388.2973), 370, 352, 303, 285 i 267.

Zastrzeżenie patentowe

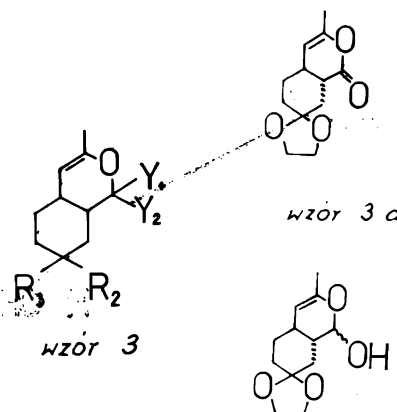
Sposób wytwarzania nowych 4- [2-hydroksy-4- (podstawionych) fenylo] naftaleno-(1H)-oli-2 i ich pochodnych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę hydroksylową; R_1 oznacza atom wodoru lub grupę benzyłową, R_2 oznacza atom wodoru; R_3 oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, albo R_2 i R_3 razem 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** redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 , Z i W mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza atom wodoru, R_3 oznacza atom wodoru lub R_2 i R_3 razem tworzą grupę keto lub grupę alkilenodwuoksy o 2–4 atomach węgla i, ewentualnie w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę benzyłową usuwa się tę grupę; ewentualnie deketalizuje się otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 razem tworzą grupę alkilenodwuoksy o 2–4 atomach węgla do grupy keto i ewentualnie redukuje się otrzymany ketozwiązek.



WZÓR 1



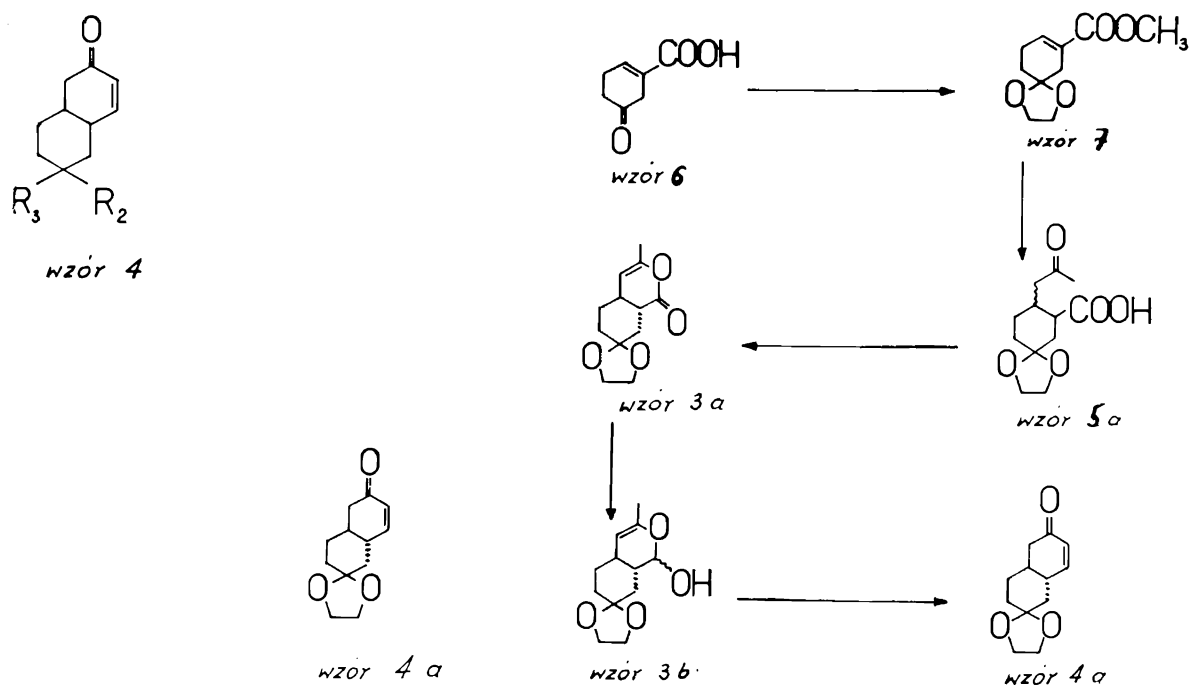
WZÓR 1'



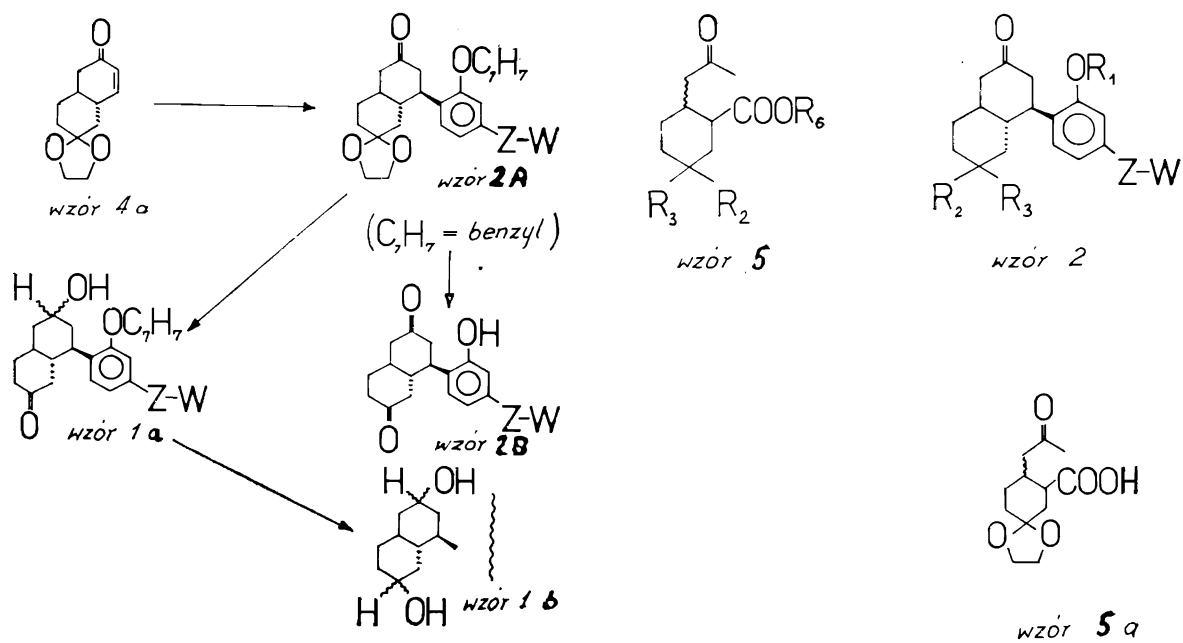
WZÓR 3

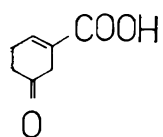
WZÓR 3a

WZÓR 3b

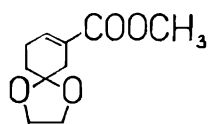


Schemat 2

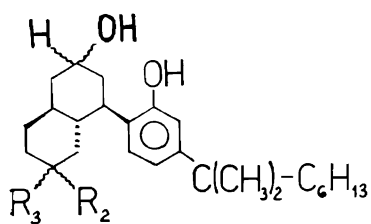




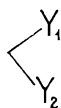
WZÓR 6



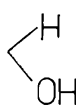
WZÓR 7



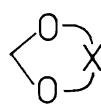
WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10



WZÓR 11