



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.11.75 (P. 197 428)

Pierwszeństwo: 16.05.75
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Int. Cl.²
C07D 311/22

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Fisons Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2.

W przeszłości, sugerowano możliwość wykorzystania wielu pochodnych kwasu jednochromonokarboksylowych-2, pochodnych 2-jednochromono-
-51H/-tetrazolu oraz pochodnych kwasu benzo-
dwupiranokarboksylowego-2 do leczenia chorób
wywołanych reakcjami antygen — przeciwciała,
np. dychawicy alergicznej (patrz np. opisy paten-
towe W. Brytanii nr nr 1 024 645, 1 032 362, 1 049 289,
1 093 673, 1 223 690, 1 116 562, 1 147 976, 1 291 864,
1 389 227, 1 321 879, 1 368 243 oraz 1 302 782 i opis
patentowy Francji nr 1 481 033. Godne uwagi pod
tym względem są zwłaszcza opisy patentowe W.
Brytanii nr nr 1 029 218 i 1 230 087).

Niektóre spośród tych związków wykazują ak-
tywność w jednym lub kilku różnych testach far-
makologicznych stosowanych zwykle w tego typu
badaniach, lecz albo są słabo absorbowalne albo
wykazywane przez nie inne właściwości są nieza-
dawające lub wręcz nieodpowiednie do tego, aby
można było takie związki podawać doustnie. Pew-
na ilość pochodnych jednobromowych nie nadaje
się do podawania drogą wziewania, gdyż np. wy-
wołuje podrażnienia lub ich działanie trwa nieod-
powiednią ilość czasu. Odkryta w 1965 roku (opis
patentowy Wielkiej Brytanii nr 1 144 905) bis-chro-
monowa pochodna chromonoglicerynianu sodowego
znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu dycha-

2

wicy alergicznej drogą wziewania. Jednakże meto-
da inhalacji posiada w pewnych przypadkach istot-
ne wady, np. powoduje konieczność stosowania
skomplikowanych urządzeń do podawania leku lub
wywołuje doświadczaną czasem przez astmatyków
trudność w inhalowaniu proszków. Wynalazcy
stwierdzili, że niewielka, określona grupa pochod-
nych jednochromonowych jest łatwiej absorbowa-
na przy podawaniu doustnym i/lub posiada inne,
bardziej korzystne własności niż bardzo do nich
zbliżona budową grupa znanych już związków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się zwią-
zek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wo-
doru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla,
 R_5 oznacza grupę hydroksylową, para sąsiadują-
cych ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łań-
cuch $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-CH=CH-$ lub
 $-O(CH_2)_3-$ z których każdy podstawiony jest
ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi
o 1—6 atomach węgla, natomiast trzeci z podstaw-
ników X lub Z oznacza grupę alkenylową o 2—6
atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fe-
nylową, atom chlorowca, lub prostą, rozgałęzioną
albo cykliczną grupę alkilową o 1—9 atomach wę-
gla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej gru-
pami hydroksylowymi, atomem chlorowca, grupą
 $-CO-$, grupą fenylową lub grupą alkoksylową
o 1—6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsia-
dująca ze sobą para podstawników X, Y i Z two-
rzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupa-

mi alkilowymi o 1—6 atomach węgla — trzeci z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru oraz jego dopuszczalne farmaceutycznie sole.

Według wynalazku, sposób wytwarzania związków o wzorze 1 lub jego dopuszczalnych farmaceutycznie soli polega na tym, że hydrolizuje się związek o ogólnym wzorze 2 lub jego ester, to jest ester alkilowy zawierający 1—10 atomów węgla, w którym R_3 , X, Y i Z mają wyżej podane

znaczenie, a R_5^g oznacza grupę zdolną do zhydrolizowania do grupy —OH. W przypadku, gdy jest to konieczne, lub pożądanego, związek o wzorze 1 przeprowadza się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól, R_5^g może oznaczać grupę eterową o wzorze —ORx, w którym Rx może oznaczać grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającą korzystnie 1—10 atomów węgla, taką jak grupa acetylowa lub III-rz.-butylowa. Z drugiej strony, podstawnik Rx może oznaczać grupę benzylową, w której część fenyłowa podstawiona jest dowolnie na przykład grupą nitrową.

I odwrotnie — podstawnik —ORx może oznaczać część mieszanego acetalu, na przykład —ORx może oznaczać grupę eterową czterowodoropiranylowego. Eterowe grupy —ORx można usuwać poddając związek o wzorze 5 reakcji z kwasem w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku. I tak, gdy Rx oznacza grupę metylową lub grupę alkilową o łańcuchu prostym, grupę eterową można usuwać działaniem kwasu, na przykład bromowodoru, w rozpuszczalniku takim jak woda, lodowaty kwas octowy lub kwas trójfluorooctowy, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

W przypadku natomiast gdy Rx oznacza grupę alkilową o łańcuchu rozgałęzionym na przykład grupę III-rzęd.butylową, eter można poddawać działaniu kwasu takiego jak chlorowódor, w rozpuszczalniku takim jak metanol, w temperaturze zbliżonej zwykle do temperatury otoczenia. W przypadku, gdy Rx oznacza grupę fenyloalkilową lub podstawioną grupę fenyloalkilową, eter można poddawać reakcji z kwasem takim jak bromowódor, w rozpuszczalniku takim jak woda, lodowaty kwas octowy lub kwas trójfluorooctowy, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

Alternatywnie — eter można rozszczepiać działaniem wodoru w obecności na przykład palladu na węglu drzewnym jako katalizatora, w rozpuszczalniku takim jak etanol lub lodowaty kwas octowy, w temperaturze od około 0°C do 60°C. Natomiast w przypadku, gdy Rx oznacza część mieszanego acetalu, eter można poddawać hydrolizie w obecności pary, na przykład 20% wodnego roztworu kwasu siarkowego, w temperaturze zbliżonej zwykle do temperatury otoczenia.

Grupa O—Rx może oznaczać również grupę estrową, na przykład grupę o wzorze —OCORy, w którym Ry oznacza atom wodoru, grupę alkilową zawierającą korzystnie 1—10 atomów węgla tak jak grupa metylowa, podstawioną ewentualnie atomem chlorowca, na przykład grupę trójfluorometylową, lub oznacza grupę fenyłową. Usuwanie grupy estro-

wej można prowadzić w środowisku kwasowym lub — korzystnie — zasadowym, przy użyciu na przykład węglanu sodowego lub wodorotlenku sodowego w rozpuszczalniku takim jak woda lub etanol, w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

Podstawnik R_5^g może również oznaczać grupę dwuazową lub sulfonową, na przykład grupę metanosulfonową lub p-toluenosulfonową. Hydrolizę grup R_5^g nie będących grupami —ORx, można prowadzić w środowisku łagodnie zasadowym, przy użyciu na przykład wodorotlenku sodu w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku, takim jak woda lub etanol. Z drugiej strony, w przypadku gdy podstawnik R_5^g oznacza grupę dwuazową, hydrolizę można prowadzić w kwasowym środowisku wodnym, na przykład w wodnym roztworze kwasu siarkowego. Reakcję tę można prowadzić w temperaturze od około 0°C do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

Związki o wzorze 2 można wytwarzać sposobami opisanymi w opisie patentowym ZSRR nr 219 1857/04 wychodząc ze znanych związków typowymi sposobami. Z drugiej strony, niektóre ze znanych spośród tych związków mogą być wytworzone innymi typowymi sposobami ze znanych związków lub związków opisanych w niniejszym opisie.

Związki o wzorze 1 i produkty pośrednie można wydzielać z zawierających je mieszanin poreakcyjnych typowymi sposobami.

Preferowane są związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, składającą się z 1—4 atomów węgla, taką jak grupa metylowa lub propylowa, sąsiadująca ze sobą para podstawników: X, Y i Z, a korzystnie para X i Y, tworzy łańcuch —(CH₂)₄—, —CH=CH—CH=CH— lub —OCH₂CH₂CH₂—, podstawiony ewentualnie jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników: X lub Z oznacza atom wodoru, prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, taką jak grupa etylowa, n-propylowa, n-heksylowa, cykloheksymetylowa lub cyklopentylometylowa, grupę alkilową lub heksylenową-1, atom chlorowca taki jak atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwu-hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla taką jak grupa 2-hydroksypropylowa, grupę chloroalkilową o 1—4 atomach węgla taką jak grupa chloropropylowa, grupę chlorohydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla taką jak grupa chlorohydroksypropylowa, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla podstawioną grupą ketonową, taką jak grupa formylowa, propionylowa lub 3-ketobutylowa, grupę fenyloalkilową, w której część alkilowa składa się z 1—3 atomów węgla taką jak grupa benzylowa lub fenyloetylowa, grupę styrylową lub grupę alkoksyalkilową, w której część alkoksylowa składa się z 1—4 atomów węgla i część alkilowa składa się z 1—4 atomów węgla, taką jak grupa etoksymetylowa.

Szczególnie preferowane są związki o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru a ten z pod-

stawników X lub Z, który nie tworzy części łańcucha, oznacza grupę propylową, a sąsiadująca ze sobą para podstawników spośród X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$ lub $-CH=CH-CH=CH-$.

Preferowane są również wolne kwasy o wzorze 1.

Do specjalnej grupy związków o wzorze 1 należą te, w których R_3 oznacza atom wodoru, X i Y tworzą wspólnie łańcuch $-(CH_2)_4-$, a Z oznacza grupę alkilową, alkenylową lub atom chlorowca. Do innej grupy związków o wzorze 1 należą te, w których R_3 oznacza atom wodoru X i Y tworzą wspólnie łańcuch $-(CH_2)_4-$, a Z oznacza grupę alkilową lub alkenylową.

Niektóre spośród związków o wzorze 1 mogą występować w postaci dwu lub więcej izomerów optycznych, lub tworzyć mieszaninę racemiczną lub inną. Izomery optyczne można rozdzielać, całkowicie lub częściowo, na drodze typowych sposobów, takich jak tworzenie soli z optycznie czynną zasadą, na przykład z cynchonidyną, a następnie krystalizacją frakcjonowaną soli połączona z odzyskiwaniem wolnego kwasu.

Dopuszczalne farmaceutycznie pochodne związków o wzorze 1 obejmują dopuszczalne farmaceutycznie sole. Do grupy odpowiednich soli powyższych związków należy: sól amonowa, sole metali alkalicznych takich jak sód, potas, lit oraz sole metale ziem alkalicznych takich jak wapń lub magnez, sole odpowiednich zasad organicznych, na przykład hydroksyloaminy, niższych alkiloamin takich jak metyloamina lub etyloamina, podstawionych niższych alkiloamin takich jak na przykład alkiloaminy podstawione grupą hydroksylową, na przykład trój/hydroksymetylo/metyloamina, lub prostych związków heterocyklicznych zawierających atom azotu, takich jak piperydyna lub morfolina.

Można również stosować dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne z kwasami zasadowych estrów. Do takich soli addycyjnych należą: chlordowoderek, bromowoderek, szczawian, malonian lub fumaran. Powyższe estry można wytwarzać na drodze typowych sposobów takich jak estryfikowanie, przeestryfikowanie lub na drodze reakcji kwasu lub jego soli z odpowiednim związkiem zawierającym łatwo odszczepialną grupę. Do grupy odpowiednich amidów powyższych związków należą, na przykład niepodstawione amidy oraz jedno- lub dwualkiloamidy, w których część alkilowa składa się z 1–6 atomów węgla. Amidy można wytwarzać typowymi sposobami, na przykład na drodze reakcji estru odpowiedniego kwasu z amoniakiem lub odpowiednią aminą.

Związki o wzorze 1 oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie sole są użyteczne ze względu na wykazywaną czynność farmakologiczną w stosunku do zwierząt. Użyteczność ich polega zwłaszcza na inhibicowaniu uwalniania i/lub oddziaływania mediatorów farmakologicznych, która wynika z połączenia in vivo pewnych rodzajów przeciwciała i określonego antygenu, na przykład połączenia przeciwciała „reaginio” z określoną antygenem, jak to podano w przykładzie XXVII brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601. U ludzi, zmiany za-

również przedmiotowe jak i podmiotowe, wynikające z inhalowania określonego antygenu przez osobę podatną na uczulenie inhibitowane są przez wcześniejsze podanie nowych związków. Tak więc, stosowanie nowych związków wskazane jest przy leczeniu dychawicy, na przykład dychawicy uczuleniowej oraz tak zwanej astmy „wewnętrznej”, przy której może nie występować uczulenie na zewnętrzne działanie antygenu.

Omawiane, nowe związki mogą być również przydatne w leczeniu innych przypadków chorobowych wywołanych reakcjami przeciwciała—antygenu, takich jak gorączka sienna, niektóre choroby oczu, takie jak jaglica, uczulenie pokarmowe takie jak pokrzywka lub wyprysk alergiczny oraz uczulenie żołądkowo-jelitowe występujące zwłaszcza u dzieci, na przykład uczulenie na mleko.

W wymienionych przypadkach wielkość dawki leku będzie się oczywiście różnić w zależności od rodzaju użytego związku, sposobu podawania oraz sposobu leczenia. Jednakże — w przypadku zwierząt — zadawalające wyniki uzyskuje się zwykle wówczas, gdy stosuje się dawkę od 0,1 do 50 mg na kilogram masy ciała zwierzęcia (zgodnie z przykładem XXVII ze wspomnianego brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601), a w przypadku ludzi — dzienną dawkę o wielkości od 1 do 3500 mg, korzystnie od 1 do 3000 mg, a najkorzystniej od 1 do 600 mg, podawaną w porcjach — 1–6 razy dziennie — lub w postaci leku o odpowiedniej szybkości uwalniania. Tak więc dawka jednostkowa odpowiednia do podawania doustnego lub drogą inhalowania zawiera od 0,17 do 600 mg, korzystnie od 0,17 do 500 mg, a najkorzystniej od 0,17 do 100 mg związku czynnego, zmieszanego korzystnie ze stałym lub ciekłym, dopuszczalnym farmaceutycznie rozcieńczalnikiem, nośnikiem lub lekiem pomocniczym.

Związki o wzorze 1 oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie sole są korzystniejsze od podobnych związków o zbliżonej budowie, z uwagi na ich większą skuteczność w pewnych wzorcowych testach farmakologicznych, łatwiejszą absorbowalność (wskazuje na to poziom związków w osoczu lub stosunek aktywności związków przy podawaniu doustnym i dożylnym w próbie opisanej w przykładzie XXVII brytyjskiego opisu patentowego nr 1 292 601), dłuższe działanie — jak wskazuje pomiar metodą półokresu życia osocza, lub większą aktywność przy podawaniu doustnym.

Właściwości te obrazują następujące dane doświadczalne.

A. Stężenie jakiegokolwiek podawanego doustnie związku w osoczu wynika ze stopnia jego absorpcji i dostępności biologicznej. Na ogół aktywność biologiczna leku jest proporcjonalna do jego stężenia w osoczu. Podany niżej sposób testowania związków stosowany jest do oznaczenia niewielkich ilości pochodnych chromonu w objętościach osocza sięgających 10 mililitrów.

Sposób: Psy Beagle o wadze 12–20 kg pozbawia się pokarmu na około 16 godzin przed doświadczeniem, pozostawiając im wodę do picia w dowolnych ilościach, po czym podaje się im za pomocą sondy żołądkowej lub w kapsułce badany zwią-

zek w ilości 10 mg na kilogram masy ciała. Po ustalonym czasie pobiera się z żyły odpromienio-
wej każdego zwierzęcia próbki krwi, z których, za
pomocą łagodnego odwirowywania oddziela się oso-
cze.

Oddzielone osocze zakwasza się 3n roztworem
HCl w ilości równej 1/10 jego objętości i wytrząsa
z eterem lub odpowiednią mieszaniną heksanu i eteru.
W niektórych przypadkach odpędza się do su-
cha rozpuszczalnik, a do pozostałości dodaje nie-
wielką objętościowo ilość mieszaniny etanolu i eteru
w stosunku 1:1 i rozdziela metodą chromatogra-
fii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym. Pas-
ma zawierające badany związek wycina się i elu-
uje metanolem.

N. brasiliensis, a po upływie 4 tygodni, również
podskórnie, dalszymi 6000 tych larw. Po upływie
7 dni szczury wykrywają się przekuwając im ser-
ce i zbiera z każdego po 15–20 ml krwi.

5 Próbki krwi odwirowuje się w ciągu 30 minut
z prędkością 3500 obrotów/minutę w celu oddziele-
nia osocza od komórek krwi. Zebraną surowicę sto-
suje się do wytwarzania surowicy zawierającej
przeciwciała albuminy lub N.brasiliensis. Wstępną
10 próbę uczuleniową przeprowadza się w celu ozna-
czenia najmniejszej ilości surowicy potrzebnej do
uzyskania na skórze zwierząt kontrolnych używa-
nych w opisanym niżej tekście bąbla o średnicy
2 cm. Stwierdzono, że optymalną wrażliwość szczu-
rów o wadze 100–130 g uzyskuje się stosując su-

Tablica 1

Związek o wzorze 6			Zawartość chromonu w osoczu w g/ml po określonym czasie (w godzinach)		
R ₃	R ₅	R ₁₀	3	5	7
H	H	propylo	—	5,4	—
H	OH	propylo	6,3	10,8	—
H	Cl	propylo	—	—	5,6
H	C ₂ H ₅ NH—	propylo	10	11,1	11,4
kwas 4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			17	10,1	11,9
H	F	propylo	5	5,9	6,7
kwas 7,8,9,10-czterowodoro-5-hydroksy-4-keto-6-propylo-4H-nafto [1,2-b]piranokarboksylowy-2					
H	CH ₃ O	propylo	9,4	—	—
CH ₃	H	propylo	43	37	32
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b] dwupiranokarboksylowy-2			10,5	6	4,5
H	propoksy	propylo	6	6,6	5,5
kwas 5-hydroksy-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarbo- ksylowy-2			35,4	36,7	28,7
Związek wg opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 291 811 tj. kwas cykloheksano/g/chromonokarboksylowy-2			0,55	0,7	—

Alternatywny sposób wydzielania związku z roz-
tworu polega na wytrząsaniu z 0,1 molowym roz-
tworem buforu fosforanowego o pH=6,0. Ilość ba-
danego związku w metanolu lub buforze o pH=6
oznacza się metodą spektrofotometryczną na pod-
stawie widma absorpcyjnego w zakresie fal 240—
370 mm. Dla uzyskania standardowej krzywej
wzorcowej do czystego osocza dodaje się znane ilo-
ści badanego związku i całość ekstrahuje w ten
sam sposób jak próbki krwi pobranej u psów.

Wyniki i ich interpretacja: Przedstawione w ta-
blicy 1 zawartości chromonu w osoczu podane są
w µg/ml.

B. (i) Osobniki męskie lub żeńskie szczurów rasy
Charles River caesarean o wadze 200–250 g uczu-
ła się albuminą wstrzykując im po 1 mg albumi-
ny w mięsień tylną łapy, a następnie podając do-
otrzewnowo 0,5 ml Bordetella pertusis. Po upływie
14 dni szczury wykrywają się przekuwając im
serce i zbiera z każdego po 15–20 ml krwi.

(ii) Osobniki męskie lub żeńskie szczurów wy-
wodzących się z rasy Charles River caesarean o
wadze 200–250 g zakaża się podskórnie 4000 larw

rowicę rozcieńczoną ośmioma częściami roztworu
soli fizjologicznej. Tak rozcieńczony roztwór naz-
wany jest przeciwciałem surowicy A.

Na podstawie wielu doświadczeń stwierdzono, że
wyniki uzyskiwane dla N.brasiliensis i albuminy
są porównywalne.

Antygen do reakcji z przeciwciałem w surowicy
A wytwarza się usuwając z zakażonych szczurów
robaki N.brasiliensis, odwirowując homogeniczny
roztwór, a następnie zbierając górną warstwę cie-
czy po odwirowaniu i rozcieńczając ją dziesięcio-
krotnie większą objętością solanki. Alternatywny
sposób polega na stosowaniu jako antygeny roz-
tworu zawierającego 10 mg/ml a-albuminy. Roz-
twory antygeny znane są pod nazwą roztworów B.

Szczury wywodzące się z rasy Charles River cae-
sarian o wadze 100–130 g uczuła się wstrzykując
śródkórnie w prawy bok 0,1 ml surowicy A.

a) Ocena dożylnego stosowania leku.

Pozwala się na rozwój uczulenia u szczurów w
ciągu 24 godzin, po czym wstrzykuje się dożylnie
1 ml/100 g masy ciała mieszaniny 0,25 ml odpo-

wiedniego roztworu B, 0,25 ml roztworu barwnika Evans Blue i 0,5 ml roztworu zawierającego różne stężenia badanego związku.

b) Ocena stosowania dojelitowego.

Pozwala się na rozwój uczulenia u szczurów w ciągu 24 godzin, po czym szczury głodzi się w ciągu 4 godzin przed testowaniem w celu opróżnienia dwunastnicy. Następnie dwunastnicę eksponuje się za pomocą otwarcia jamy brzusznej szczura, którego znieczula się podając mu dożylnie Sagatal (0,5 ml 20% roztworu na 100 g masy ciała). Badany związek wprowadza się w 1 ml podwielokrotnościach bezpośrednio do jelita cienkiego za pomocą strzykawki podskórnej. Badane związki podaje się w odpowiednim, z góry określonym w czasie przed wprowadzeniem antygeny, przy którym uzyskuje się maksymalne działanie inhibujące.

Działanie antygeny przerywa się wstrzykując szczurom dożylnie 1 ml/100 g masy ciała mieszaniny 0,25 ml odpowiedniego roztworu B, 0,25 ml roztworu barwnika Evans Blue i 0,5 ml solanki. Dla przebadania każdego poziomu zawartości substancji aktywnej w roztworze używa się pięciu szczurów. Dodatkowych 5 szczurów używa się w każdym teście jako zwierząt kontrolnych. Wielkości dawek badanych związków są tak dobrane, aby uzyskać pewien zakres wartości inhibitowania.

30 minut po podaniu roztworu B szczury zabija się, zdejmując z nich skóry i odwraca. Intensywność reakcji anafilaksji ocenia się porównując rozmiary charakterystycznych niebieskich bąbli uzyskanych w wyniku rozlania się barwnika Evans Blue z rozmiarami bąbli uczuleniowych wytworzonych u zwierząt kontrolnych. Rozmiary bąbli ocenia się według skali od 0 (brak bąbla tj. 100% inhibitowania) do 4 (żadnej różnicy w rozmiarze bąbla tj. brak inhibitowania). Proces inhibitowania dla każdego poziomu dawki oblicza się ze wzoru:

$$\% \text{ inhibitowania} = \frac{(\text{wynik grupy kontrolnej} - \text{wynik grupy})}{\text{wynik grupy kontrolnej}} \times 100$$

Procent inhibitowania uzyskany dla różnych poziomów dawki przedstawia się graficznie dla każdego związku. Z wykresów tych określa się wielkość dawki ID₅₀ potrzebnej do uzyskania 50% inhibitowania reakcji anafilaktycznej. Badane związki stosowane były w postaci soli sodowych.

Oddzielnie badane działanie związków podawanych dojelitowo i dożylnie. Przedstawiony w tabeli 2 stosunek

$$\frac{\text{jelitowa ID}_{50} \text{ mg/kg}}{\text{dożylna ID}_{50} \text{ mg/kg}}$$

daje dobry obraz stopnia absorpcji związków podawanych doustnie, przy czym niższa wartość tego stosunku oznacza większą absorpcję.

Środek farmaceutyczny składa się korzystnie w ilości nie większej niż 80% wagowych, a najkorzystniej w ilości nie większej niż 50% wagowych ze związku o wzorze 1 lub jego dopuszczalnej farmaceutycznie soli zmieszanej z farmaceutycznie do-

Tablica 2

Związek o wzorze 6			Stosunek jelitowa ID ₅₀ dożylna ID ₅₀
R ₃	R ₅	R ₁₀	
H	H	propylo	3,4
H	H	allylo	2,1
H	H	etylo	1,9
H	NH ₂ —	propylo	1,5
H	HO—	propylo	2,4
H	Cl	propylo	3,7
H	—N(CH ₃) ₂ HCl	propylo	1,9
kwas 4-keto-10-propylo-4H- -nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2			1,6
H	F	propylo	3,2
H	CH ₃ O—	propylo	4,7
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10- propylo-4H,6H-benzo[1,2-b:5,4-b']- dwupiranokarboksylowy-2			10,0
H	H	fenyloetylo	1,6
kwas 5-metoksy-4-keto-10-propylo- -4H-nafto[2,3-b]piranokarboksy- lowy-2			6,4
kwas 6,7,8,9-czterowodoro-7-mety- lo-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3- -b]piranokarboksylowy-2			2,5
kwas 7,8-dwuwodoro-6-metylo-4- -keto-10-propylo-4H,6H-benzo[1,2- -b:5,4-b']dwupiranokarboksylowy-2			2,7
kwas 7,8-dwuwodoro-4-keto-10-/-2- -fenylo-etylo/-4H,6H-benzo[1,2-b: :5,4']dwupiranokarboksylowy-2			2,1
Związek według opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 652 765 tj. kwas cyklopentano/g/ /chromonokarboksylowy-2			20

puszczalnym lekiem pomocniczym, rozcieńczal-
nikiem lub nośnikiem. Przykładami odpowiednich le-
ków pomocniczych, rozcieńczalników lub nośników
są — w przypadku tabletek, kapsułek lub drażetek:
mikrokrystaliczna celuloza, fosforan wapnia, zie-
mnia okrzemkowa, cukier, taki jak laktoza, deks-
troza lub mannit, talk, kwas stearynowy, skrobia,
kwaśny węglan sodu i/lub żelatyna, w przypadku
czopków: naturalne lub utwardzone oleje lub wos-
ki, a w przypadku preparatów do inhalowania —
gruboziarnista laktoza.

Związek o wzorze 1 lub jego dopuszczalne far-
maceutycznie pochodne występują korzystnie w po-
staci cząstek o średnicy 0,01—10 mikronów. Środ-
ki farmaceutyczne mogą również zawierać odpo-
wiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwil-
żające, ułatwiające rozpuszczanie, słodzące, barwią-
ce, oraz przyprawy. Preferowane są środki przeznac-
zone do podawania doustnego, których zawartość
uwalniana jest w przewodzie żołądkowo-jelitowym.

Sposób według wynalazku ilustrują, lecz w za-

den sposób nie ograniczają, podane niżej przykłady, w których temperatury podawane są °C.

Przykład I. (a) 6-acetylo-7-alkiloksi-1,2,3,4-czterowodoronaftalen

Mieszaninę 2,0 g 6-acetylo-7-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu, 1,7 g bromku alkilu, 2,2 g bezwodnego węglanu potasowego i 50 ml N,N-dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do 400 ml wody z lodem i w dalszym ciągu miesza. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, uzyskując 2,3 g 6-acetylo-7-alkiloksi-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w postaci białego proszku o temperaturze topnienia 62–63°C.

(b) 7-acetylo-5-allilo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalen

60,2 g produktu uzyskanego w przejściu (a) ogrzewa się w ciągu 1 godziny na fluidalnej łaźni piskowej w temperaturze 140–200°C a następnie, w ciągu 7 godzin w temperaturze 200°C. Po schłodzeniu, uzyskuje się 58,6 g 7-acetylo-5-allilo-6-hydroksy-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu w postaci brązowego oleju.

(c) 7-acetylo-6-hydroksy-5-propylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalen

Do roztworu 115 g produktu uzyskanego w przejściu (b) w 500 ml etanolu dodaje się 9 g katalizatora — 5% palladu na węglu i mieszaninę wytrząsa się w ciągu 1 godziny w atmosferze wodoru, który znajduje się pod nadciśnieniem 0,28–0,35 at. w temperaturze pokojowej. Następnie odsącza się katalizator, przesącz zateża i schładza. Wytrącony osad odsącza się i suszy, uzyskując 96 g 7-acetylo-6-hydroksy-5-propylo-1,2,3,4-czterowodoronaftalenu o temperaturze topnienia 52–53°C.

(d) Ester etylowy kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto/2,3,-b/piranokarboksylowego-2.

Do mieszanego roztworu etanolanu sodowego w etanolu, uzyskanego z 89,3 g sodu i 2,7 l etanolu, dodaje się roztwór 180 g produktu wytworzonego w przejściu (c) i 283 g szczawianu etylu w 500 ml etanolu i mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym schładza i wylewa do mieszaniny 500 ml stężonego kwasu chlorowodorowego, 10 l wody i 1,5 l chloroformu.

Po oddzieleniu warstwy chloroformowej warstwę wodną przemywa się kolejną porcją 1,5 l chloroformu, po czym warstwy chloroformowe łączy się, przemywa wodą i zateża aż do uzyskania brązowego oleju. Roztwór tego oleju w 1 l etanolu zawierającego 1,5 ml stężonego kwasu chlorowodorowego utrzymuje się w ciągu 1 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym zateża i schładza. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu, uzyskując 202 g etylowego kwasu 6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-10-propylo-4H-nafto/2,3-b piranokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 98–99,5°C.

(e) Ester etylowy kwasu 5-nitro-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto/2,3-b piranokarboksylowego-2.

9,4 estru etylowego kwasu 10-propylo-6,7,8,9-czter-

rowodoro-4-keto-4H-nafto/2,3-b piranokarboksylowego-2 rozpuszcza się w 100 ml stężonego kwasu siarkowego, roztwór schładza do temperatury pokojowej i wkrapla, mieszając, 3 ml dymiącego kwasu azotowego. Uzyskaną mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 3 godzin, a następnie wylewa do 2 l wody. Wydzielony, półpłynny żółty osad ekstrahuje się estrem.

Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, uzyskując — z wydajnością 70% — 8,5 g żółtego osadu w miarę czystego estru etylowego kwasu 5-nitro-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto/2,3-b piranokarboksylowego-2. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu uzyskuje się 5 g czystego do analizy produktu o temperaturze topnienia 140–142°C.

(f) Ester etylowy kwasu 5-amino-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto/2,3-b/piranokarboksylowego-2.

Mieszaninę 20 g produktu wytworzonego w przejściu (e) 150 ml etanolu i 150 ml kwasu octowego uwodarnia się w ciągu 2 dni w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 2, i at, w temperaturze pokojowej, w obecności 2 g katalizatora: 5 palladu na węglu drzewnym. Następnie mieszaninę przesącza się przez sito molekularne, przesącz odparowuje, do pozostałości dodaje 1 l eteru i całość umieszcza w rozdzielacz.

Oddzielną warstwę eterową przemywa się kolejno: 1 l wody, trzema porcjami po 300 ml nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 1 l wody, po czym suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, uzyskując 18 g czerwonego osadu. Osad ten przekrystalizowuje się z eteru naftowego o zakresie temperatur wrzenia 40–60°C, uzyskując — z wydajnością 71,5% — 13,1 g czystego, wymienionego w tytule estru, w postaci czerwonych igieł o temperaturze topnienia 78–81°C.

(g) Kwas 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoro-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowy-2

Do mieszaniny, utrzymywanej w temperaturze 0° mieszaniny 6,0 g produktu uzyskanego w przejściu (g) i 30 ml 80% (w procentach objętościowych) roztworu kwasu siarkowego, dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 1,4 g azotynu sodowego w 10 ml wody. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C, po czym roztwór wylewa — w podwielokrotnościach, w ciągu 20 minut — do 50% (w procentach objętościowych) roztworu kwasu siarkowego o temperaturze 120°C. Następnie mieszaninę pozostawia się do powolnego ogrzania, w ciągu 30 minut, do temperatury 140°C, po czym schładza ją do temperatury pokojowej. Uzyskany roztwór ekstrahuje się chloroformem, po czym obie warstwy przesącza się przez sito molekularne. Do warstwy chloroformowej dodaje się nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, co powoduje wytrącenie osadu soli sodowej 5-hydroksylowej pochodnej kwasu.

Wytrącony, czerwono-brunatny osad odsącza się i łączy z popłuczynami kwaśnego węglanu sodowego oraz drugim ekstraktem węglanowym warstwy chloroformowej. Do zawiesiny dodaje się stężonego kwasu chlorowodorowego w celu wytrąc-

nia wodnego kwasu, który następnie ekstrahuje się pięcioma porcjami po 100 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, uzyskując — z wydajnością 51% — 2,8 g żółtego osadu. 2,1 gramową czystą próbkę wymienionego w tytule związku o temperaturze topnienia 260—262°C, uzyskuje się w dwóch rzutach po przekrystalizowaniu surowego produktu z etanolu (wydajność 38,2%) (h) Sól sodowa kwasu 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowego-2

1,4 g produktu wytworzonego w przejściu (g) dysperguje się w 20 ml wody i do zawiesiny dodaje w ciągu ponad 10 minut 356 mg kwaśnego węglanu sodowego. Gdy mieszanina stanie się homogeniczna, poddaje się ją liofilizacji, w wyniku czego uzyskuje się, z wydajnością 93%, 1,4 g żółtego osadu, który okazuje się czystą próbką pożądanej soli sodowej.

Przykład II. Kwas 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowy-2

(a) Ester etylowy kwasu 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowego-2.

Do mieszanego, utrzymywanego w temperaturze 80°C roztworu 13,5 g produktu uzyskanego w przejściu (f) przykładu II w 120 ml stężonego kwasu siarkowego, wkradla się roztwór 3,4 g azotynu sodowego w 7 ml wody, po czym roztwór miesza się w temperaturze 8°C w ciągu 30 minut, a następnie wylewa powoli do 200 ml 50% (w procentach objętościowych) roztworu kwasu siarkowego o temperaturze 115—125°C i temperaturę tę utrzymuje się w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę częściowo schładza się i dodaje do niej, mieszając, 300 ml wody.

Wytrącony osad odsącza się, przekrystalizowuje z etanolu i suszy, po czym dysperguje w mieszaninie 150 ml etanolu oraz 2 ml stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje w ciągu 20 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę zatęża się i schładza, wytrącony osad odsącza się, przekrystalizowuje z etanolu i suszy, uzyskując 4,5 g estru etylowego kwasu 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 136—138°C.

(b) Kwas 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowy-2.

Do utrzymywanego w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną roztworu 45,4 g estru etylowego kwasu 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowego-2 w 800 ml etanolu dodaje się, mieszając, w ciągu 15 minut roztwór 11,5 g kwaśnego węglanu sodowego w 300 ml wody, po czym mieszaninę utrzymuje się w ciągu 4 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, dodaje następną porcję roztworu 1,5 g kwaśnego węglanu sodowego w 30 ml wody i kontynuuje ogrzewanie mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszej godziny.

Uzyskany gorący roztwór zakwasza się rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, po czym odsą-

cza wytrącony osad. Po przekrystalizowaniu osadu z acetonu uzyskuje się 34,0 g kwasu 5-hydroksy-10-propylo-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-4H-nafto 2,3-b/piranokarboksylowego-2 o temperaturze topnienia 265—268°C.

Przykład III. Kwas 5-hydroksy-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowy-2

Zawiesinę 5 g kwasu 5-metoksy-6,7,8,9-czterowodoru-4-keto-10-propylo-4H-nafto[2,3-b]piranokarboksylowego-2 w 130 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego utrzymuje się w ciągu 7 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę schładza i dodaje nadmiar nasyconego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego. Uzyskany roztwór przesącza się, zakwasza stężonym kwasem chlorowodorowym i ekstrahuje 100 ml chloroformu.

Wyciąg chloroformowy suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje. Uzyskuje się pozostałość, z której — po przekrystalizowaniu z acetonu — uzyskuje się wymieniony w tytule związek w postaci pomarańczowego, krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 259—260°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, R_5 oznacza grupę hydroksylową, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ lub $-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$ z których każdy podstawiony jest ewentualnie jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1—6 atomach węgla, natomiast trzeci z podstawników X lub Z oznacza grupę alkenyloową o 2—6 atomach węgla podstawioną ewentualnie grupą fenyloową lub oznacza atom chlorowca albo prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1—9 atomach węgla podstawioną ewentualnie jedną lub więcej grupami hydroksylowymi, atomami chlorowca, grupami $-\text{CO}-$, fenyłowymi lub grupami alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla lub w przypadku, gdy sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1—6 atomach węgla — trzeci z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru oraz jego dopuszczalnych farmakologicznie soli, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o ogólnym wzorze 2 lub jego ester, w którym R_3 , X, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza grupę zdolną do zhydrolizowania do grupy $-\text{OH}$, ale inną niż grupa dwuazoniowa jeżeli Z oznacza grupę alkenyloową o 2—6 atomach węgla lub alkilową o 1—6 atomach węgla, a X i Y tworzą razem łańcuch $-(\text{CH}_2)_4$ i ewentualnie związek o wzorze 1 przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę eterową lub tworzy część mieszaną grupy acetalowej, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, hydrolizuje się w środowisku kwasowym lub na drodze wodorolizy.

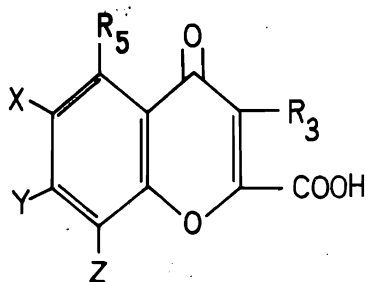
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_5^4 oznacza grupę estrową, a pozostałe podstawniki mają znaczenie podane w zastrz. 1, hydrolizuje się w środowisku kwasowym lub zasadowym.

4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o wzorze 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—4 atomach węgla, para sąsiadujących ze sobą podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-OCH_2CH_2CH_2-$ lub taki łańcuch podstawiony jedną lub dwoma grupami metylowymi lub etylowymi, a pozostały z podstawników X lub Z oznacza atom wodoru, prostą, rozgałęzioną lub cykliczną grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, grupę allylową lub heksylenową-1, atom bromu lub chloru, grupę jedno lub dwuhydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, grupę ketonową podstawioną grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę fenyloalkilową, której część alkilowa zawiera 1—3 atomów węgla, grupę styrylową, gru-

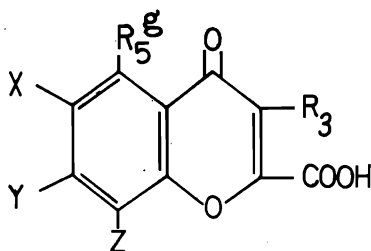
pę alkoksyalikilową, której część alkoksylowa zawiera 1—4 atomów węgla i część alkilowa zawiera 1—4 atomów węgla.

5. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o wzorze 2, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a podstawnik X lub Z, który nie tworzy części łańcucha oznacza grupę propylową, natomiast sąsiadująca ze sobą para podstawników X, Y i Z tworzy łańcuch $-(CH_2)_4-$ lub $-CH=CH-CH=CH-$.

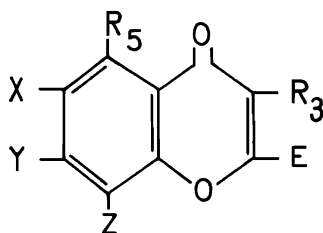
6. Sposób wytwarzania nowych podstawionych kwasów chromonokarboksylowych-2 o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 oznacza grupę hydroksylową, a Z oznacza grupę alkenylową o 2—6 atomach węgla lub alkilową o 1—6 atomach lub jego farmakologicznie dopuszczalną sól, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związek o wzorze 5 lub jego ester, w którym Z ma wyżej podane znaczenie a R_5^g oznacza grupę dwuazoniową, po czym ewentualnie przeprowadza się otrzymany związek w jego farmakologicznie dopuszczalną sól.



Wzór 1

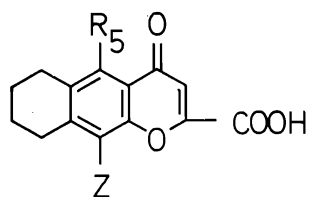


Wzór 2

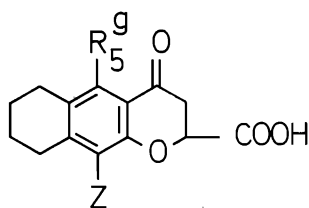


Wzór 3

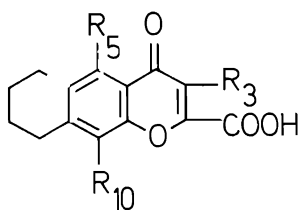
104546



WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6