

Związek		Próba le- czenie zapa- lenie ucha u myszy — % zahamo- wania przy dawce 1 mg związku/ ucho
Opis patentowy Stanów Zjedno- czonych Ameryki nr 3 864 401	2-Aminometylo-3- etylo-5-metylo- 4,6-dwuchloro- fenol	3,7
Opis patentowy Stanów Zjedno- czonych Ameryki nr 3 809 721	2-Aminometylo-4- chloro-6-fenilo- fenol	10,7
Opis patentowy Stanów Zjedno- czonych Ameryki nr 3 794 754	2-Aminometylo-4- -(1,1-dwumetylo- fenilo-6-metylo- fenol	18,7

Powyższe zestawienie wyraźnie wskazuje, że nowy związek wykazuje działanie przeciwwzapalne 5—20 razy wyższe niż znane związki, o zbliżonej struk-
turze.

Pochodne wytwarzane sposobem według wynalazku są związkami o ogólnym wzorze 1, w którym X^1 oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, n-butylova, s-butylova, t-butylova, a X^2 oznacza grupę trójchlorowcometylową, taką jak grupa trójfluorometylowa, trójchlorometylowa i podobne.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również ich nietoksyczne, dopuszczalne z farmaceutycznego punktu widzenia sole, korzystnie, nietoksyczne, dopuszczalne z farmaceutycznego punktu widzenia kwasowe sole addycyjne takich kwasów, jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy i podobne, a także sole utworzone z wodorotlenkami metali alkalicznych, takimi jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu i podobne.

Pośród związków otrzymywanych sposobem według wynalazku szczególnie korzystny jest związek o ogólnym wzorze 1a, w którym X^3 oznacza niższą grupę alkilową, zwłaszcza grupę t-butylova, a X^4 oznacza grupę trójfluorometylową, oraz jego nietoksyczne, dopuszczalne farmaceutycznie sole addycyjne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X^1 i X^2 mają wyżej podane znaczenie, a R oznacza grupę chlorowcoacetylową o niżej podanym znaczeniu poddaje się reakcji z roztworem wodnym, w obecności kwasu lub zasady.

Korzystnie stosuje się kwas nieorganiczny, taki jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, jodowodorowy itp. Oprócz kwasów nieorga-

nicznych można stosować tu zasady, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych, na przykład wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu itp. Jako rozpuszczalnika, można używać dowolnego, obojętnego lub praktycznie obojętnego w stosunku do reagentów rozpuszczalnika, takiego jak etanol, kwas octowy itp. Reakcję prowadzi się w temperaturze, w granicach, od około 20°C do około 110°C, w ciągu, od około 15 minut do około pięciu godzin.

Zwykle reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika, w masie od około 1,5 godziny. Jako ilustracja reakcji służy schemat 1, w którym używa się kwasu nieorganicznego HR^1 , takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, itp. i w którym X^1 i X^2 mają znaczenie, podane wcześniej dla ogólnego wzoru 1, R oznacza rodnik chlorowcoacetylowy taki, jak chloroacetylowy i podobne, a R^1 jest pochodzącym z kwasu anionem, z kwasu, takiego jak nieorganiczny, na przykład, kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy i podobne. Produkt uzyskuje się zwykle w postaci kwasowej soli addycyjnej. Jego wolną aminę można wytworzyć stosując jeden ze znanych sposobów zobojętniania.

Pochodne N-(2-hydroksybenzylo)karbonamidowe o ogólnym wzorze 2, stosowane jako substancje wyjściowe do wytwarzania pochodnych 2-aminometylofenyloowych o ogólnym wzorze 1, wytwarza się na drodze reakcji odpowiednio podstawionego fenolu o ogólnym wzorze 3 z N-hydroksymetylokarbonamidem, takim jak z 2-chlorowco-N-hydroksymetyloacetamidem takim, jak 2-chloro-2-hydroksymetyloacetamid i podobne w obecności mocnego kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas chlorowcowodorowy, kwas siarkowy i podobne. Reakcję można prowadzić w nadmiarze kwasu nieorganicznego, jako rozpuszczalniku, albo w obojętnym lub praktycznie obojętnym wobec reagentów rozpuszczalniku, takim jak niższy alkanol, na przykład, etanol i podobne, lub niższy kwas alifatyczny, taki jak kwas octowy i podobne.

Wytworzone pochodne N-(2-hydroksybenzylo)karbonamidowe o ogólnym wzorze 2 można wydzielić z mieszaniny i oczyścić. Jednakże, stwierdzono, że użycie surowych pochodnych N-(2-hydroksybenzylo)karbonamidowych wystarcza do uzyskiwania zadowalających wyników. Reakcję tę ilustruje schemat 2, w którym X^1 , X^2 i R mają podane wyżej znaczenie.

Stosowane jako związki wyjściowe pochodne o wzorze 2 są znanymi półproduktami, które nie wykazują działania farmakologicznego i nie nadają się do stosowania w terapii.

Szczególnie korzystne są wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1a, w którym X^3 oznacza niższy rodnik alkilowy, a zwłaszcza II-rzęd, rodnik butylowy, zaś X^4 oznacza rodnik trójfluorometylowy. Znajdują one zastosowanie do wytwarzania kompozycji farmaceutycznych, wykazujących silne działanie moczopędne polegające na usuwaniu soli z organizmu oraz działanie przeciwwzapalne.

Kompozycje farmaceutyczne, zawierające jako składnik aktywny pochodne 2-aminofenolowe o

ogólnym wzorze 1, użyteczne jako środki moczopędne i środki usuwające chlorek sodu z organizmu, mogą być podawane pod różnymi postaciami, w typowych dla sposobu podawania preparatach, np. doustnie w postaci tabletek lub kapsułek, wstrzykiwane dożylnie lub podawane doustnie w postaci roztworów lub zawiesin. Dzienna dawka pochodnych według wynalazku może się wahać w szerokich granicach 50—2000 mg.

Niniejsze związki korzystnie jest podawać w mniejszych dawkach, w postaci naciętych tabletek, zawierających 5, 10, 25, 50, 100, 150, 250 lub 500 miligramów składnika aktywnego, w celu dostosowania dawki do leczonego pacjenta.

Skutecznie działająca ilość leku związana jest zwykle z poziomem dawkowania i wynosi od około 1 mg do około 50 mg/kg wagi ciała. Karzystny zakres dawkowania wynosi od około 1 mg do 7 mg/kg ciała wagi. Takie dzienne dawki są znacznie niższe od toksycznej lub śmiertelnej dawki pochodnych według wynalazku. Tabletki można przygotować mieszając składnik aktywny z typowymi składnikami tabletkowymi, takimi jak fosforan wapnia, laktoza, skrobia kukurydziana lub stearynian magnezu.

Preparaty ciekłe, do których może być dodany składnik aktywny, zawierają odpowiednio przygotowane środki dyspergujące, na przykład, syntetyczne lub naturalne gumy, takie jak metyloceluloza, guma tragantowa, akacja i podobne, albo np. gliceryna. Do podawania pozajelitowego pożądane jest przygotowanie jałowych zawiesin i roztworów. Przy podawaniu dożylnym stosuje się preparaty izotoniczne, zawierające na ogół odpowiedni środek konserwujący.

Kompozycje farmaceutyczne, zawierające jako składnik aktywny pochodne 2-aminofenolowe o ogólnym wzorze 1, użyteczne jako stosowane miejscowo środki przeciwzapalne, są wyjątkowo skuteczne zarówno w miejscach leczenia dolegliwości skórnych, takich, jak zapalenie skóry (aktywnicze, atopowe, kontaktowe, wypryskowe, łojotokowe, zastoinowe), opryszczkowe zapalenie skóry, liszaj czerwony, świerzb, ogieńnica, liszaj zwykły, śwędz i łuszczyca stawowa, jak i w leczeniu zapaleń błon śluzowych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego, takich jak uczuleniowy nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli, dychawica oskrzelowa, rozszerzenie oskrzeli, zapalenie jelita grubego i podobne.

Preparaty takie zawierają jako substancję czynną pochodne 2-aminofenolowe o wzorze ogólnym 1 w połączeniu z dopuszczalnym z farmaceutycznego punktu widzenia nośnikiem przygotowanym do stosowania miejscowego. Leki do stosowania miejscowego mogą być w postaci kremu, maści, żelu lub aerozolu, stosowane do użytku zewnętrznego przy leczeniu chorób skórnych, lub w postaci roztworu, zawiesiny lub aerozolu — stosowane do rozpylania w drogach oddechowych przy leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zapalenie oskrzeli i tym podobnych chorób, lub w postaci czopków lub leków zamkniętych w kapsułkach wprowadzanych do jelita — stosowane do leczenia zapaleń jelita.

(Przy leczeniu chorób skóry, stosowane miejscowo mieszanki farmaceutyczne, zawierające pochodne

2-aminofenolowe według wynalazku, zawierają około 0,01% — 0,25%, a korzystnie około 0,10% substancji aktywnej zmieszanej z żelem, zawierającym wodę, jeden co najmniej rozpuszczalnik organiczny i jeden środek zagęszczający.

Rozpuszczalnik organiczny stanowi na ogół około 60% — 90% takiego żelu. Typowymi używanymi tu rozpuszczalnikami są: alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, glikol propylenowy, gliceryna, 2-oktylododekanol i metylopirolidyna, a korzystnie, mieszaniny alkoholu izopropylowego i glikolu propylenowego zmieszane w stosunku 0,5—0,6 części alkoholu izopropylowego na 1,0 część glikolu propylenowego. Rozpuszczalność pochodnej 2-aminofenolowej w wybranym układzie rozpuszczalników powinna być taka, żeby uzyskać maksymalne wydzielanie substancji aktywnej z preparatów do skóry.

Środek zagęszczający, korzystnie hydroksyceluloza, hydroksypropyloceluloza, itp. stanowi zwykle 0,5—4% żelu. W razie potrzeby, można również użyć środka stabilizującego, takiego jak octan dwusodowy, cytrynian sodowy, octan dwupołasowy, kwas cytrynowy itp., w ilości około 0,02% — 0,1% w stosunku do żelu.

Powyższe środki przeciwzapalne można podawać pacjentom doustnie, doodbytniczo, lub pozajelitowo, zmieszane z nietoksycznym, dopuszczalnym z farmaceutycznego punktu widzenia nośnikiem.

Nośnikiem takim może być zarówno substancja stała, jak i cieka. Przykładem stałego nośnika jest laktoza, skrobia kukurydziana, żelatyna, talk, uwodniony olej roślinny, kwas stearynowy, stearynian magnezu, siarczan wapniowy, sacharoza, agar, pektyna i akacja. Przykładem nośnika ciekłego jest olej z oliwek, olej arachidowy i woda. Nośnik lub rozcieńczalnik mogą zawierać substancję opóźniającą, taką jak monostearynian glicerydu lub dwustearynian glicerydu, samą lub z woskiem.

Ogólnie można stwierdzić, że związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku nadają się do stosowania w różnych postaciach farmaceutycznych, np. przy nośniku stałym mieszanki mogą mieć postać tabletek, kapsułek, proszków, pastylek cukierków wytworzonych typowymi, znanymi w farmacji sposobami.

W przypadku, gdy używa się nośnika ciekłego, preparat może mieć postać miękkiej, żelatynowej kapsułki, syropu, roztworu wodnego lub zawiesiny w cieczy. Czopki można wytwarzać typowymi sposobami, mieszając substancje aktywne z odpowiednim, nie drażniącym rozczynnikiem, stałym w temperaturze pokojowej, a ciekłym w temperaturze odbytu. Substancją taką jest masło kakaowe i glikol polietylenowy. Zele i płyty do stosowania miejscowego można wytwarzać w zwykły sposób. Związki aktywne podaje się w takiej ilości, żeby leczyły zapalenie, to znaczy, żeby je zmniejszały.

Powyższe preparaty powinny zawierać składnik aktywny w ilości około 0,1 mg — 50 mg na kilogram wagi ciała, na dobę, czyli 5 mg — 3,5 g dziennie na pacjenta, a korzystnie około 1 mg — 15 mg/kg wagi ciała na dobę, czyli 50 mg — 1 g dziennie na pacjenta.

W celu wykazania, że istnieją możliwości skorelowania pewnych, wykazywanych przez opisane tu

związki, własności z ich przeciwzapalnym działaniem u ludzi, przeprowadzono szereg prób. Jedną z takich prób jest próba chrzęśla, dobrze skorelowana z przeciwzapalnym działaniem leku u ludzi. Jest to próba standardowa, stosowana do określania aktywności przeciwzapalnej leku. Próba ta wykazuje zdolność związku do inhibowania obrzęku, wywołanego wstrzyknięciem środka wywołującego zapalenie w tkankę nogi szczura, w stosunku do zwierząt nie zakażonych. Próba ta przedstawiona jest przez G. A. Wintera w *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1962, III, 544. Korelację tę wykazano na związkach znanych ze swego leczniczego działania, takich jak Indocina, Aspirina, Butazolidina, Tandearil, Corton, Hydrocorton, Decadron.

Poniższy przykład bliżej ilustruje sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. Wytwarzanie chlorowodoru 2-aminometylo-4-III-rzęd. butylo-6-trójfluorometylofenolu.

A. Wytwarzanie 2-trójfluorometylo-4-III-rzęd. butylofenolu.

Mieszaninę 25 g, tj. 0,15 moli 2-trójfluorometylofenolu, 12 g, tj. 0,16 mola alkoholu t-butyloвого, 100 ml kwasu trójfluoroctowego i 2 ml 96% roztworu kwasu siarkowego miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze około 20°C. Następnie mieszaninę destyluje się możliwie dokładnie pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze 35–40°C. Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml benzenu, przemycza wodą, nasyconym roztworem NaHCO₃, i nasyconym roztworem NaCl, przy czym suszy nad bezwodnym MgSO₄. Osuszony roztwór ponownie destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem doprowadzając, pod koniec destylacji, temperaturę do 140–150°C pod ciśnieniem 65 mm, w celu usunięcia nieprzereagowanego 2-trójfluorometylofenolu. Uzyskaną pozostałość rozdestylowuje się również pod ciśnieniem 65 mm, odbierając najpierw niewielką ilość przedgonu (składającego się w 75% z nieprzereagowanej pochodnej fenolowej i w 25% z produktu), a następnie, w temperaturze 120–132°C, uzyskując 13,6 g 2-trójfluorometylo-4-III-rzęd. butylofenolu w postaci jasnorożowego oleju o czystości 98%, obliczonej na podstawie analizy przeprowadzonej metodą chromatografii gazowej. Wytworzony produkt może być użyty bezpośrednio w następnym przejściu.

B. Wytwarzanie chlorowodoru 2-aminometylo-4-III-rzęd. butylo-6-trójfluorometylofenolu.

15,6 g, tj. 0,062 mola 2-trójfluorometylo-4-III-rzęd. butylofenolu rozpuszcza się w mieszaninie 200 ml lodowatego kwasu octowego i 150 ml 96% roztworu kwasu siarkowego i mieszając, dodaje małymi porcjami 8 g, tj. 0,065 mola drobno sproszkowanego N-hydroksymetylo-2-chloroacetamidu. Mieszaninę miesza się w ciągu dalszych 5 godzin, a następnie wylewa do 3 l wody. Wytrącony 2-(2-chloroacetamidometylo)-4-III-rzęd. butylo-6-jodo-6-iodofenol odsącza się i suszy metodą ssania na sączku, uzyskując 19 g produktu o temperaturze topnienia około 85–100°C.

2-Chloroacetylową pochodną chlorowodoru 2-aminometylo-4-III-rzęd. butylo-6-trójfluorometylofenolu rozpuszcza się w mieszaninie 75 ml etanolu i 25 ml 12 n roztworu kwasu chlorowodorowego i utrzymuje w ciągu 5 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę schładza się do temperatury 20°C i rozcieńcza 150 ml 12 n roztworu kwasu chlorowodorowego. Po dalszym schłodzeniu do temperatury –20°C wytrąca się 14 g produktu, który przekrystalizowuje się z mieszaniny etanolu i 12 n roztworu kwasu chlorowodorowego, przygotowanej w stosunku 1:4, uzyskując czysty chlorowodorek 2-aminometylo-4-III-rzęd. butylo-6-trójfluorometylofenolu o temperaturze topnienia 202–204°C.

Wartości obliczone dla wymienionego w tytule związku: C-50, 80, H-6,04, N-4,94%.

Wartości oznaczone: C-50, 75, H-6,01, N-4,72%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminometylofenolu o ogólnym wzorze 1, w którym X¹ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla, a X² oznacza grupę trójchlorowcometylową, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o ogólnym wzorze 2, w którym X¹ i X² mają podane wyżej znaczenie, a R oznacza grupę chlorowcoacetylową, z roztworem wodnym, w obecności kwasu lub zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas stosuje się kwas nieorganiczny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym X¹ oznacza grupę III-rzęd. butylową, X² oznacza grupę trójfluorometylową, a R ma znaczenie, jak w zastrz. 1.

