

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 09 19 (P. 242509)

Pierwszeństwo: 80 09 19 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 82 11 08

Opis patentowy opublikowano: 1986. 12. 31

Int. Cl⁸.

C07C 39/17
//A61K 31/05

Twórca wynalazku: _____

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

**Sposób wytwarzania nowego 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-dziesięciowodoro-
-4-beta-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2-hydroksyfenylo]-
-6-alfa-hydroksymetylonaftaleno-2-beta-olu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-dziesięciowodoro-4-beta-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2-hydroksyfenylo]-6-alfa-hydroksymetylonaftaleno-2-beta-olu o wzorze 1, przydatnego jako związek działający na centralny układ nerwowy (CNS), zwłaszcza jako środek przeciwbólowy, przeciwwymiotny i przeciwbiegunkowy, przy czym jest pozbawiony działania narkotycznego.

Pomimo dostępności wielu środków przeciwbólowych, prowadzone są na dużą skalę badania nad wynalezieniem nowych środków o ulepszonym działaniu, przydatnych do zwalczania w szerokim zakresie bólu, i których stosowaniu towarzyszą minimalne efekty uboczne. Najbardziej znany taki środek, aspiryna, nie ma praktycznego znaczenia do zwalczania silniejszego bólu i wiadomo, że wywołuje różne niepożądane działania uboczne. Inne środki przeciwbólowe, takie jak meperydyna, kodeina i morfina stwarzają zagrożenie powstania nałogu. Dlatego oczywiste jest istnienie zapotrzebowania na ulepszone i silne środki przeciwbólowe.

Związki o działaniu przeciwbólowym, trankwilizującym i uspokajającym, przeciwlękowym i/lub przeciwdrgawkowym, moczopędnym i przeciwbiegunkowym opisano w belgijskich opisach patentowych nr nr 870404 i 870402. W opisie nr 870404 opisano (2-hydroksy-4-/podstawione/fenylo/cyklo-

2

alkanony i cykloalkanole a w opisie nr 870402 pewne 2-/acylopodstawione/fenole, takie jak 2-/hydroksyalkilo/-4-/podstawione/fenole i 2-/ketoalkilo/-4-/podstawione/fenole.

W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 576 887 opisano szereg 1-/1'-hydroksy/alkilo-2-/o-hydroksyfenylo/-cykloheksanów, które wykazują działanie depresyjne na centralny układ nerwowy (CNS).

W opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 974 157 opisano 2-fenylocykloheksanowy, które mogą być podstawione w pierścieniu fenylowym jedną lub dwoma grupami alkilowymi, hydroksylowymi lub alkoksylowymi, służące jako produkty pośrednie do wytwarzania 1-/aminoalkilo/-2-fenylocykloheksanoli, przydatnych jako środki przeciwbólowe, do znieczulania miejscowego i jako środki przeciw arytmii.

W Chemical Abstracts. 85, 176952f (1976) opisano szereg 3-fenylo- i 3-fenyloalkilocykloheksanów jako produktów pośrednich do wytwarzania 2-aminometylo-3-fenylo/lub fenyloalkilo/cykloheksanów, wykazujących działanie przeciwbólowe, uspokajające, antydepresyjne i przeciwdrgawkowe.

W D. P. C. (Ph) 6302, zatytuowanym „Pharmacologically active 2-hydroksy-4-/substituted/phenyl i cycloalkanes, derivatives and intermediates therefor” opisano 2-hydroksy-4-/podstawione/cykloalkanony i cykloalkanole, w których pozycja 4-/lub 5/reszty cykloalkilowej jest podstawiona grupą hydroksylową lub podstawioną grupą alkilową.

Związek wytworzony sposobem według wynalazku o wzorze 1 skutecznie działa na CNS, zwłaszcza jako środek znieczulający u ssaków, włącznie z ludźmi, i/lub środek przeciwwymiotny u ssaków, włącznie z ludźmi.

Dla wygody powyższy wzór 1 przedstawia związek racemiczny. Wzór 1 obejmuje jednak modyfikacje racemiczne związku wytwarzanego sposobem według wynalazku, mieszaninę diastereoizomerów i jego czyste enancjomery i diastereoizomery. Przydatność mieszaniny racemicznej, mieszaniny diastereoizomerów jak również czystych enancjomerów i diastereoizomerów określa się jak opisano dalej metodą oceny biologicznej.

Sposób wytwarzania nowego 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-dziesięciowodoro-4-beta-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2-hydroksyfenilo]-6-alfa-hydroksymetylonaftaleno-2-beta-olu o wzorze 1 polega na tym, że redukuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 razem tworzą grupę alkilenuodwuwoks o 2-4 atomach węgla, otrzymaną pochodną 2-hydroksylową deketalizuje się, powstały 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-ośmiowodoro-4-beta[2-benzylloksy-4-/1,1-dwumetyloheptylo/fenilo]-2-hydroksynaftalen-7/-on-6 o wzorze 1a poddaje się reakcji Wittiga, po czym otrzymany 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-ośmiowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4/1,1-dwumetyloheptylo/fenilo-6/7H/-metylenonaftalen-2-beta-ol o wzorze 1b poddaje się hydroborowaniu-utlenianiu borowodorem w tetrahydrofuranie i następnie nadtlutlenkiem wodoru, a otrzymany 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-dziesięciowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-/1,1-dwumetyloheptylo/fenilo]-6-hydroksymetylonaftalen-2-beta-ol o wzorze 1c poddaje się katalitycznemu uwodornianiu.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku pierwszy etap wytwarzania związku o wzorze 1 polega na redukcji związków o wzorze 2. Korzystnym środkiem redukującym w tym etapie jest borowodorek sodu, ponieważ nie tylko zapewnia on zadowalającą wydajność pożądanego produktu, lecz również zachowuje grupę ochronną na fenolowej grupie wodorotlenkowej 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 korzystnym jako środek redukujący jest trój-II-rzęd. 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 jako borowodorek litu, wodorek dwuizobutyloglinu lub wodorek litowoglinowy wymagają

warunków bezwodnych i niehydrolitycznych rozpuszczalników, takich jak 1,2-dwumetoksyetan, tetrahydrofuran, eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego. Następnie przekształca się grupę ketalową w pozycji 6 przez traktowanie wodnym roztworem kwasu w grupę keto, otrzymując związek o wzorze 1a.

Związek o wzorze 1a łatwo przekształca się w związek o wzorze 1b w reakcji Wittiga z trójfenylofosforanem metylowym lub innym odpowiednim metylidem. Zwykły sposób postępowania polega na wytwarzaniu reagenta Wittiga, to jest metylidu, in situ i niezwłocznie poddawaniu go reakcji ze związkiem ketonowym. Dogodny sposób wytwarzania metylidu polega na reagowaniu wodoru sodu z dwumetylosulfotlenkiem (sodium dimsyl) w temperaturze $50-80^{\circ}\text{C}$, zwykle aż do zaniku wydzielania się wodoru, i następnie reagowaniu otrzymanego roztworu z bromkiem metylotrójfenylofosfoniowym w temperaturze od około 10°C do około 80°C . Do tak otrzymanego roztworu ylidu dodaje się następnie odpowiedni związek ketonowy i mieszaninę poddaje się mieszanemu w temperaturze od pokojowej do temperatury 80°C . Tak otrzymany związek metylenowy wydziela się w znany sposób.

Inne sposoby wytwarzania metylidu są oczywiście znane i mogą być stosowane zamiast opisanego wyżej sposobu. Typowe sposoby postępowania opisane przez Maerokera, Organic Reactions, 14, 270 (1965).

Konwersję pochodnej metylenowej o wzorze 1b do pochodnych hydroksymetylowych o wzorze 1c osiąga się przez hydroborowanie i utlenianie. W operacji hydroborowania korzystne jest stosowanie borowodoru w tetrahydrofuranie, gdyż jest on dostępny w handlu i daje zadowalającą wydajność związku hydroksymetylowego. Reakcję prowadzi się zwykle w tetrahydrofuranie lub eterze dwumetylowym glikolu dwuetylenowego (diglyme). Produktu reakcji z borowodorem nie wydziela się, lecz bezpośrednio utlenia alkalicznym nadtlutlenkiem wodoru do związku hydroksymetylowego.

Związki o wzorze 1c, w których grupa 2-hydroksylowa i grupa CH_2OH 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 związku o wzorze 1c z nadmiarem kwasu d-migdałowego w benzenie w obecności jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego 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 enancjometryczne postacie związku o wzorze 1c.

Grupę benzylową usuwa się ze związku o wzorze 1c przez katalityczny rozkład wodorem. Odpowiednimi katalizatorami są pallad lub platyna, zwłaszcza osadzona na węglu.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 2 wytwarza się poddając reakcji Grignarda odpowiedni 2-bromo-5-/1,1-dwumetyloheptylo/fenol, którego grupa wodorotlenkowa jest chroniona grupą ben-

zylową z sześciowodoronaftaleno-1H/-onem-2 o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcja ta jest stereoselektywna i jest zilustrowana na schemacie 1, przedstawiającym reakcję, prowadzącą do przekształcenia związku o wzorze 3a (związek o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 razem tworzą grupę etylenodwuoksy) poprzez związek o wzorze 2a w związek o wzorze 1. Wytwarzanie reagenta 2-bromo-5-/1,1-dwumetyloheptylo/fenol prowadzi się sposobem opisanym w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 4147872.

2-bromo-5-/1,1-dwumetyloheptylo/fenol z ochronioną grupą hydroksylową poddaje się reakcji 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) z odpowiednim związkiem o wzorze 3. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami reakcji są cykliczne i acylowe etery, takie jak np. tetrahydrofuran, dioksan i eter dwumetylowy, glikolu etylenowego (diglym).

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 3 w temperaturze 0 do -20°C.

Ilość stosowanego jodku miedziawego nie jest krytyczna i może zmieniać się w szerokich granicach. Dobrą wydajność związku o wzorze 2 uzyskuje się przy stosunku molowym 0,2—0,02 mola na mol reagenta bromowego.

Pożądaný związek wyjściowy o wzorze 3a wytwarza się w kolejnych reakcjach przedstawionych na schemacie 2. Jak przedstawiono na tym schemacie, odpowiedni 3-karboksycykloheksenon-3 o wzorze 4 ketalizuje się, stosując glikol alkilenowy o 2—4 atomach węgla. Ketalizowany produkt estryfikuje się następnie w niekwaśnych warunkach, stosując siarczan dwumetylowy, w obecności węglanu potasu. Nienasycony ester o wzorze 5 przekształca się następnie w keton o wzorze 6 w reakcji zawierającym metal dwumetylohydrazonem acetonu. Reakcja polega na wprowadzaniu metalu do dwumetylohydrazonu acetonu w reakcji z odpowiednim środkiem litującym, takim jak n-butyrolit, 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 — -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 5, wytwarzając dwumetylohydrazon estru o wzorze 6. Utleniająca hydroliza dwumetylohydrazonu przy użyciu np. wodnego roztworu

nadjodanu sodu przy pH 7 lub chlorku miedziowego w mieszaninie woda-tetrahydrofuran przy pH 7 daje ester związku o wzorze 6. Hydroliza (zmydlanie) estru daje związek o wzorze 6.

Keton o wzorze 6 przeprowadza się w lakton enolowy o wzorze 7 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 dwuizobutyloglimu 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.butoksyglinowoderek litowy. Tak otrzymany ketoaldehyd, który jest w stanie równowagi z odpowiednim laktolem o wzorze 8 cyklizuje się następnie na drodze międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej przy użyciu drugorzędowej aminy, korzystnie pirolidyny, i kwasu octowego jako katalizatora, wytwarzając dwucykliczny keton o wzorze 3a.

Właściwości przeciwbólowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku oznaczane w próbach przy użyciu bolesnych bodźców.

Badania prowadzone przy użyciu stymulowanych termicznie bodźców bólowych.

a) Badanie znieczulenia myszy metodą gorącej płytki.

Zastosowano zmodyfikowaną metodę Woolfe i Mac Donald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300—307 (1944). Do łap myszy na płytce aluminiowej o grubości 3,175 mm doprowadzono kontrolowany bodziec ciepły. 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 wpływ 10 sekund bez takich ruchów. Morfina ma MPE_{50} = 4—5,6 mg/kg (podskórnie).

b) Badanie znieczulenia myszy na drżenie ogona
Badanie drżenia ogona u myszy prowadzono zmodyfikowaną metodą D'Amcur 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 żeby 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 ekspozycji na światło lampy. Końcowym momen-

tem ochrony przed bodźcem było 10 sekund. Każdą mysz badano 0,5 i 2 godziny po podaniu morfiny i badanego związku. Morfina $MPE_{50} = 3,2 - 5,6$ mg/kg (podskórnie).

c) Postępowanie przy próbie zanurzenia ogona

Metoda jest modyfikacją próby prowadzonej w zbiorniku opracowanej przez Benbasset i in., Arch. Int. Pharmacodyn, 122, 434 (1959). Myszy albinosy płci męskiej (19—21 g) 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 badanego związku 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 związku. W celu zapobieżenia niepożądanemu zniszczeniu tkanek, próbę przerywano i ogon zwierzęcia usuwano 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 godzinie. Pomiaru końcowego dokonano w 24 godzinie, jeżeli pod koniec dnia badania aktywność utrzymywała się nadal.

Badania prowadzone przy użyciu stymulowanych chemicznie bodźców bólowych.

Tłumienie działania fenylobenzochinonu, środka wywołującego spazm.

Grupy po 5 myszy gatunku Carworth Farma 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 wstrzyknięte dootrzewnowo, fenylobenzochinon, znany środek drażniący, wywołujący skurcze brzucha. Myszy obserwowano w ciągu 4 minut na występowanie lub brak spazmu, rozpoczynając obserwację 5 minut po wstrzyknięciu środka drażniącego. Określano MPE_{50} 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 nastąpiły atak wywołany bodźcem zaciskania ogo-

na stosowano modyfikację próby Haffnera, Experimentelle Prüfung Schmerzstillender, Deutch, Med. Wachr., 55,731—732 (1929). Badania prowadzono na szczurach albinosach płci męskiej (50—60 g) gatunku the Charles River (Sprague-Dawley) CD. Przed podaniem leku i ponownie w 0,5, 1, 2 i 3 godziny po podaniu u nasady ogona szczura zaciskano zacisk Johas 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 (dootrzewnowo).

Badanie prowadzone przy użyciu stymulowanych elektrycznie bodźców bólowych

Próba „wzdraganie — skok”

Do określenia progu bólu stosowano modyfikację próby zwanej badaniem „wzdraganie — skok” według Tenen, Psychopharmacologia, 12, 278—285 (1968). Badania prowadzono na szczurach albinosach płci męskiej (175—200 g) gatunku the Charles River (Sprague-Dawley) OD. Przed podaniem leku łapy każdego zwierzęcia zanurzano w 20% roztworze gliceryna/roztwór soli. Zwierzęta umieszczano następnie w komorze 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 stopniowo według wystąpienia a) wzdragania, b) pisiku 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 skrótnie jako procent MPE. Wartości % MPE każdej grupy porównywano statystycznie z % MPE standardu i wartościami uzyskanymi dla badań kontrolnych, czyli przed podaniem leku. Wartość % MPE obliczano następująco:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{czas badania} - \text{czas kontroli}}{\text{skrócenie czasu} - \text{czas kontroli}} \times 100$$

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku stosowany jako środek przeciwbólowy do podawania doustnego albo drogą pozajelitową stosuje się 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, pigułek, proszków lub granulek zawierających takie rozpuszczalniki jak skrobia, cukier mleczny, pewne typy glin etc. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub równorzędnych rozpuszczalników. Kompozycje do podawania doustnego mogą mieć postać zawieszin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, które mogą zawierać środki zapachowe i barwiące. Dla więk-

szości 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 są 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 związek otrzymany sposobem według wynalazku mogą być przygotowywane w postaci preparatów stałych lub ciekłych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Kapsułki zawierające jako substancję czynną związek otrzy-

Zawiesiny i roztwory zawierające związek otrzymany sposobem według wynalazku o wzorze 1 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 związku wytwarzanego sposobem według wynalazku a przedstawionego ogólnym wzorem 9.

W tablicy zastosowano następujące skróty metod stosowanych w badaniach: PBQ = fenylobenzochinon, środek wywołujący spazm; RTC = zacisk ogona szczura.

Właściwości związków o wzorze 1 polegające na działaniu przeciwwymiotowym określone u nieudziwnionych, 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 ta-

Tablica 1
Aktywność przeciwbólowa — MPE₅₀, mg/kg
Droga podawania — podskórnie

H	OH	R ₂	R ₃	PBQ	RTC
—H(c)	<□ OH	— H	<□ CH ₂ OH	0,054	0,22
—H	<□ OH	<□ H	— CH ₂ OH	2,81	6,8
—H(a)	<□ OH	— H	<□ CH ₂ OH	0,018	0,06
—H(b)	<□ OH	— H	<□ CH ₂ OH	1,58	10

(a) Czysty enancjomer A

(b) Czysty enancjomer B

(c) Aktywność przeciwbólowa przy podawaniu doustnym:

PBQ = 0,25, RTC = 0,7 mg/kg

many 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 zamykanych 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.

kie rozczynniki jak skrobia, cukier, mleczny, pewne rodzaje glin etc. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub równorzędnych rozczynników. 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 indy-

widualnego 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 określane zmodyfikowaną metodą Reimegersa 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 wytwarzają się przez zmieszanie 1 części wagowej leku z 9 częściami wagowymi takiego rozpuszczalnika jak skrobie lub cukier mleczny, a następnie przez umieszczenie tej mieszaniny na zamykanych kapsułkach żelatynowych, w taki sposób, żeby każda kapsułka zawierała 100 części mieszaniny. Tabletki zawierające substancję czynną wytwarzają 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 tabletkę 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 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-hydroksynaftalen-(7H)-onu-6 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]naftalen-(1H)-(7H)-dionu-2,6.

Do 2880 mg (120 mmoli) metalicznego magnezu dodaje się roztwór 23,3 g (60 mmoli) 1-bromo-2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)benzenu w 121 ml tetrahydrofuranu. Po 5 minutach inicjacji szybkość dodawania reguluje się tak, aby utrzymywać roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 30 minut, chłodząc ją do temperatury 25°C, a następnie oziębia do temperatury -15°C i dodaje 225 mg (1,18 mmola) jodku miedziawego. Całość miesza się w ciągu 5 minut, a następnie dodaje w ciągu 10 minut roztwór 10,0 g (48,1 mmola) ketalu 6-etylenowego trans-4a,5,8,8a-czterowodronaftalen-(1H)-(7H)-dionu-2,6 w 55 ml tetrahydrofuranu.

W połowie dodawania naftalenu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się drugą porcję 225 mg (1,18 mmola) jodku miedziawego. Całość miesza się w ciągu dalszych 5 minut i następnie dodaje do 1200 ml zimnego, nasyconego roztworu chlorku amonowego i 1200 ml eteru. Ekstrakt eterowy gwałtownie ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej przemycza się 1200 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do oleistej pozostałości. Surowy olej oczyszcza się metodą chromatografii kolumnowej na 600 g żelu krzemionkowego eluowanego 10 ml frakcjami mieszaniny eter-eter naftowy, zawierającej 15% eteru, otrzymując 9,94 g (40%) tytułowego związku w postaci oleju.

Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 1712, 1613 i 1575 cm^{-1} .

Jon masowy MS (m/e): 518, 3390 (M^+ , obliczone dla $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4$: 518, 3390), 433, 273, 243, 153, 140 i 91.

Magnetyczny rezonans jądrowy PMR (CDCl_3): δ 0,82 (m, (m, terminalna grupa metylowa), 1,23 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,83 (DS, ketal etylenowy), 5,05 (s, eterowa grupa benzylowa i metylenowa), 6,84 (d, $J = 2\text{Hz}$, ArH) 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-hydroksynaftalen-(7H)-onu-6

Do roztworu 9,8 g (18,9 mmola) ketalu 6-etylenowego 3,4-alfa,4a-beta,5,8,8a-alfa-sześciowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo) fenylo]-naftalen-(1H)-(7H)-dionu w 60 ml metanolu i 20 ml tetrahydrofuranu dodaje się 716,5 mg (18,9 mmola) borowodoru sodu. Reagenty miesza się w ciągu 30 minut a następnie dodaje do 900 ml nasyconego roztworu chlorku amonowego i 900 ml eteru. Wyciąg eterowy przemycza się raz 900 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Surową pozostałość oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego eluowanego 12 ml frakcjami mieszaniny 2:1 pentan-eter, otrzymując w kolejności eluowania 1,5 g (15% izomeru 2-alfa izomeru tytułowego związku) 1,75 g (18%) mieszaniny i 4,0 g (41%) tytułowego związku.

Tytułowy związek:

Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 5597, 3448, 1618 i 1582 cm^{-1} .

Jon masowy MS (m/e): 520, 3580 (M^+ obliczone dla $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_4$: 520, 3548), 435, 244, 243, 154, 153, 140 i 91.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,81 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,2 (cm, benzylowa grupa metinowa), 3,8 (m, karbinolowa grupa metinowa i grupa ketalu etylenowego), 5,02 (s, benzylowa grupa metylenowa), 9,0 (m, ArH) i 7,07 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,35 (s, PhH).

Izomer 2-alfa tytułowego związku:

Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 3448, 1613 i 1578 cm^{-1} .

Jon masowy MS (m/e): 520, 3496 (M^+ obliczone dla $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_4$: 520, 3548) 435, 323, 244, 243 i 91.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,82 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,4 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,80 (bs, ketal etylenowy), 4,12 (m, H karbinolowy), 5,02 (s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,88 (m, ArH), 7,07 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,38 (m, PhH).

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

Mieszaninę 2,0 g (3,85 mmola) ketalu 6-etylenowego 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-2-beta-hydroksy-naftalen-(7H)-onu-6 otrzymanego jak w przykładzie I, w 50 ml tetrahydrofuranu i 25 ml 1N roztworu kwasu solnego ogrzewa się w temperaturze 70°C w ciągu 4 godzin. Reagenty ochładza się i dodaje do 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu — 300 ml eteru. Wyciąg eterowy przemywa się dwukrotnie porcjami po 250 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje, otrzymując 1,9 g (100%) tytułowego związku w postaci oleju.

Widmo w podczerwieni IR (CHCl_3): 3425, 1709, 1608 i 1575 cm^{-1} .

Jon masowy HRMS (m/e): 476, 3278 (M^+ , obliczono dla $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_5$: 476, 3285), 371, 259, 233, 200, 147 i 91. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,84 (m, terminalna grupa metylowa), 1,22 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,2 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,85 (m, karbinolowa grupa metinowa), 5,05 (s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,9 (m, ArH), 7,03 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,38 (s, PhH).

Przykład III. Wytwarzanie 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6(7H)-metyleno-naftalen-3-beta-olu.

Do mieszaniny metylidenu trójfenylofosforu [z 2,25 g (6,30 mmola) bromku metylotrójfenylofosfoniowego i 151 mg (6,30 mmola) wodoru sodu] w 7 ml dwumetylosulfotlenku o temperaturze 15°C dodaje się roztwór 1,0 g (2,10 mmoli) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-2-beta-hydroksynaftalen-6(7H)-onu otrzymanego jak w przykładzie II, w 3 ml dwumetylosulfotlenku i 5 ml czterowodorofuranu. Całość miesza się w ciągu 20 minut a następnie dodaje do 250 ml wody, 200 ml eteru i 100 ml pentanu. Wyciąg organiczny przemywa się dwiema porcjami wody po 125 ml każda, suszy siarczanem magnezu i odparowuje. Z surowego produktu usuwa się tlenek trójfenylofosfiny przez krystalizację z mieszaniny eter — pentan. Po odparowaniu przesączu otrzymuje się tytułowy związek z ilościową w postaci oleju.

$R_f = 0,22$ (0,25 mm żelu krzemionkowego, 50%

mieszanina eter-heksan).

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (CDCl_3): δ 0,82 (m, terminalna grupa metylowa), 1,23 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,02 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,7 (s, karbinolowa grupa metinowa), 4,43 (m, winylowa grupa metylenowa), 5,02 (s, benzyłowa grupa metylenowa), 6,85 (m, ArH), 7,04 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,33 (s, Ph).

Przykład IV. Wytwarzanie 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta,7,8,8a-alfa-dziesięciowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6-alfa-hydroksymetylo-naftalen-2-beta-olu i jego izomeru 6-beta.

Do roztworu 925 mg (2,10 mmola) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta-5,8,8a-alfa-ośmiowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6(7H)-metyleno-naftalen-2-beta-olu, otrzymaną jak w przykładzie III, w 10 ml tetrahydrofuranu o temperaturze 0°C dodaje się 4,2 ml (4,20 mmola) kompleksu borowodoru z tetrahydrofuranem. Reagenty miesza się w ciągu 45 minut a następnie utlenia dodatkiem 6,3 ml (12,6 mmola) 2N roztworu wodorotlenku sodu i 1,08 ml (12,6 mmola) 30% roztworu nadtlenu wodoru. Po trwającym 30 minut mieszaniny reagenty dodaje się do 500 ml nasyconego roztworu chlorku sodu i 300 ml eteru.

Wyciąg organiczny przemywa się raz 250 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje do postaci oleju. Surowy produkt oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego eluowanego mieszaniną w stosunku 2:1 eteru z heksanem, otrzymując w kolejności eluowania 275 mg (27%) tytułowego związku i 670 mg (65%) izomeru 6-beta tytułowego związku.

Tytułowy związek:

Jon masowy HRMS (m/e): 492.3605 (M^+ , obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_5$: 492, 3597), 407, 389, 384, 299 i 91.

Izomer 6-beta tytułowego związku:

Jon masowy HRMS (m/e): 492.3555 (M^+ , obliczono dla $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{O}_5$: 492.3597), 407, 389, 384, 299 i 91.

Przykład V. Wytwarzanie 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-dziesięciowodoru-4-beta-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-6-alfa-hydroksymetylo-naftalen-2-beta-olu.

Mieszaninę 270 mg (0,548 mmola) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-beta,7,8,8a-alfa-dziesięciowodoru-4-beta-[2-benzyloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6-alfa-hydroksymetylo-naftalen-2-beta-olu i 300 mg 5% Pd(C)50% H_2O w 15 ml etanolu miesza się w ciągu 1 godziny pod ciśnieniem 0,98.10⁴ kPa wodoru, po czym mieszaninę reakcyjną sący się przez ziemię okrzemkową z użyciem octanu etylu i przesącz odparowuje się do postaci oleju. Surowy olej oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej z 40 g żelu krzemionkowego eluowanego 10 ml frakcjami mieszaniny 2:1 pentan-eter, otrzymując 178 mg (81%) tytułowego związku w postaci piany.

Jon masowy HRMS (m/e), 402.3109 (M^+ , obliczono dla $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_5$: 402,3129), 384, 317, 299 i 147.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR (270 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, $J = \text{Hz}$, terminalna grupa metylowa) 1,39 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,11 (m, benzyłowa grupa metinowa), 3,70 (m, grupa hydroksymetyleny), 4,19 (m, karbinolowa grupa meti-

nowa), 6,27 (s, OH), 7,43 (bs, ArH), 7,59 (bd, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,80 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH)

Przykład VI. 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8a-alfa-dziesięciowodoro-4-beta-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-6-beta-hydroksymetylo-naftalen-2-beta-ol.

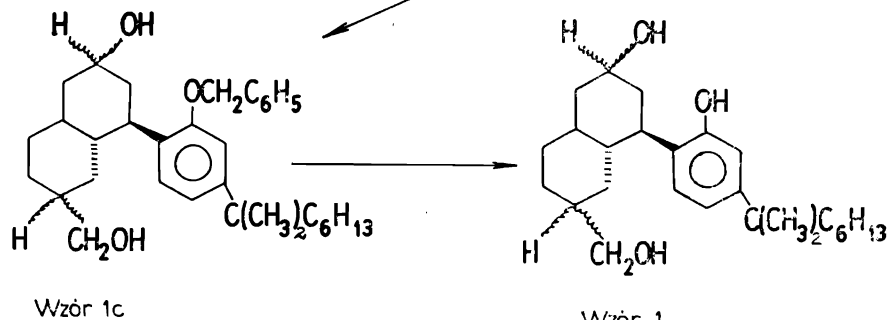
Redukcja 660 mg (1,34 mmola) 1,2-alfa,3,4-alfa,4a-beta,5,6-alfa,7,8a-alfa, dziesięciowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6-beta-hydroksymetylo-naftalen-2-beta-olu prowadzi jak w przykładzie V daje 421 mg (78%) tytułowego związku w postaci oleju.

Jon masowy HRMS (m/e): 402.3109 (M^+ , obliczono dla $C_{28}H_{42}O_3$: 402.3129), 384, 317, 299, 161 i 147. Magnetyczny rezonans protonowy PMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ 0,96 (t, $J = 7\text{Hz}$, terminalna grupa metylowa), 1,35 (s, dwie geminalne grupy metylowe), 3,07 (m, benzylowa grupa metinowa), 4,00 (m, grupa hydroksymetylen), 4,22 (m, karbinolowa grupa metinowa), 6,20 s, OH), 7,43 (bs, ArH), 7,59 (bd, $J = 8\text{Hz}$, ArH) i 7,76 (d, $J = 8\text{Hz}$, ArH).

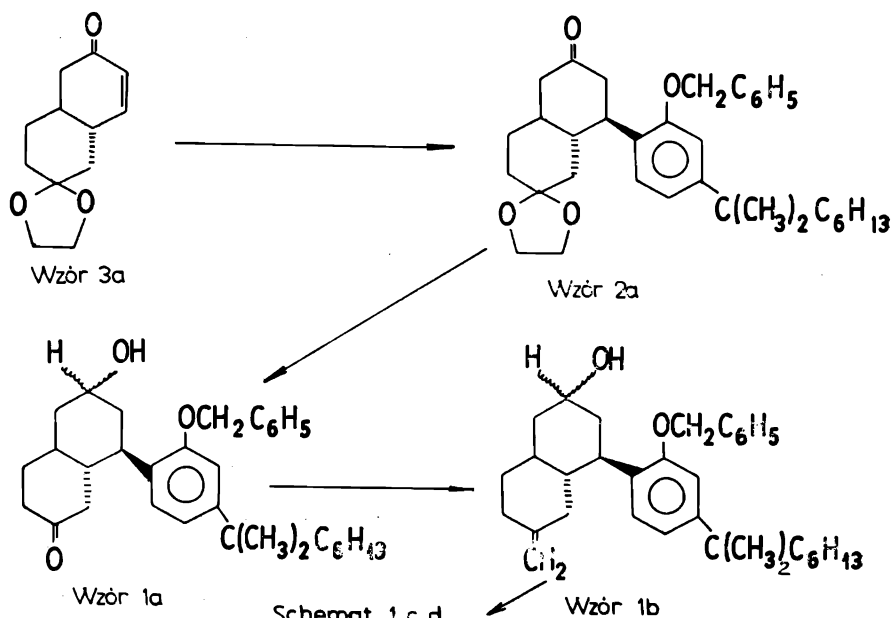
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowego 1,2,3,4,4a,5,6,7,8a-dziesięciowodoro-4-beta-[4-(1,1-dwumetyloheptylo)-2-hydroksyfenylo]-6-alfa-hydroksymetylonaftalen-2-beta-olu o wzorze 1, **znamienny tym**, że redukuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i R_2 razem tworzą grupę alkilenodwuoksy o 2–4 atomach węgla, otrzymaną pochodną 2-hydroksylową deketalizuje się, powstały 1,2,3,4,4a,5,6,7,8a-ośmiowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-2-hydroksy-naftalen-(7)-on-6 o wzorze 1a poddaje się reakcji Wittiga, po czym otrzymany 1,2,3,4,4a,5,6,7,8a-ośmiowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6(7H)-metylenonaftalen-2-beta-ol o wzorze 1b poddaje się hydroborowaniu — utlenianiu borowodorem w tetrahydrofuranie i następnie nadtlaniem wodoru, a otrzymany 1,2,3,4,4a,5,6,7,8a-dziesięciowodoro-4-beta-[2-benzylloksy-4-(1,1-dwumetyloheptylo)fenylo]-6-hydroksymetylonaftalen-2-beta-ol o wzorze 1c poddaje się katalitycznemu uwodornianiu.

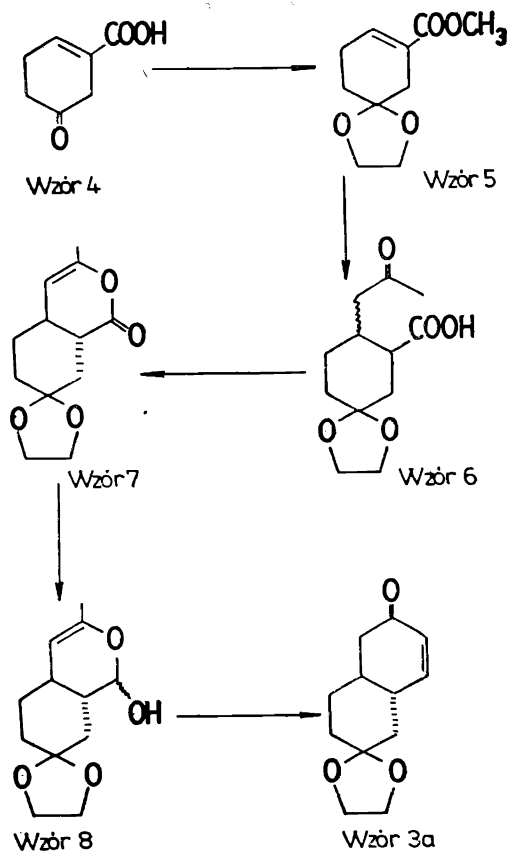
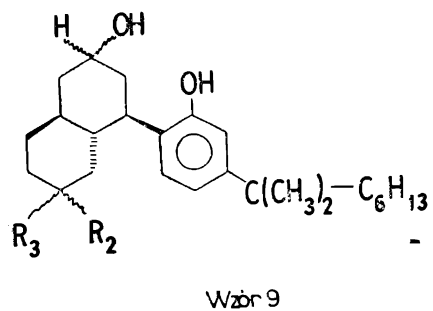
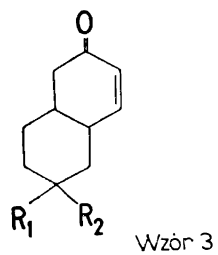
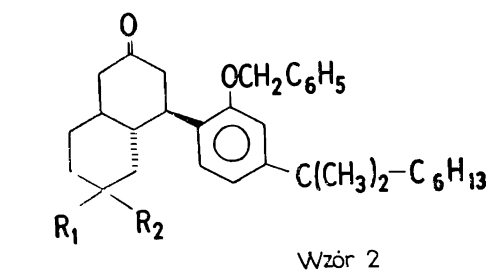
c.d. schematu 1



Schemat 1



Schemat 1 c.d.



Schemat 2