



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244140

(11) (82)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 93/06

(22) Přihlášeno 13 07 84
(21) PV 5462-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 15 07 83
(514112) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu

NELSON PETER H., LOS ALTOS, UNGER STEFAN H., PALO ALTO
THIEME THOMAS R., INDEPENDENCE (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

SYNTEX (U. S. A.) INC., PALO ALTO (Sp.st.a.)

(54) Způsob výroby 9-anthryloxyaminoalkanů

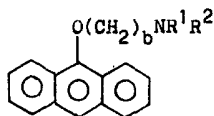
I

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

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

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

Předmětem tohoto vynálezu je způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I



kde

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

b znamená celé číslo 2 až 12

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

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

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

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

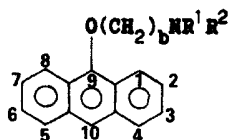
"Cyklesalkyl" znamená nasycený karboxyklický kruh, který obsahuje 5 až 7 atomů uhlíku.

"Případe" označuje, že následující popisná eventualita nebo okolnost může nebo nemusí nastat a že popis zahrnuje případy, kdy uvedená eventualita nebo okolnost nastává a případy, kdy tomu tak není. Například "případe substituovaný anthrachinon" znamená, že anthrachinon může být substituovaný nebo substituován nemusí být a že popis zahrnuje jak ne substituovaný anthrachinon, tak anthrachinon, který je substituován.

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

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

Systém číslování pro anthracenové jádro je uveden dále:



Sloučeniny podle vynálezu se označují jako anthryloxyaminoalkany. Následující příklady, jak jsou reprezentativní sloučeniny pojmenovány:

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

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

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

Podskupinou s mnohými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, které jako skupinu $-NR^1R^2$, obsahují kombinace, ve kterých R^1 a R^2 navzájem

nezávisle znamenají vodík, methyl nebo ethyl. Výhodným provedením z této podskupiny jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde NR^1R^2 je aminoskupina nebo dimethylaminoskupina. Z nich jsou zvláště výhodné ty sloučeniny, kde b je celé číslo 2 až 6, obzvláště 3 a 4.

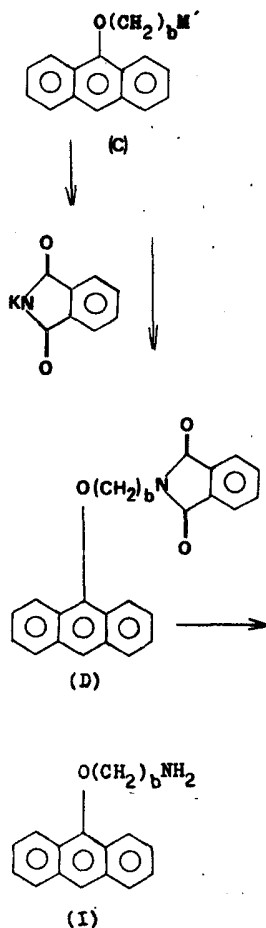
Mimořádně výhodné jsou sloučeniny a jejich soli, zvolené ze souboru zahrnujícího

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

Sloučeniny podle vynálezu se vyrábějí z příslušných popřípadě substituovaných anthronů. Nesubstituovaný anthron, stejně jako řada substituovaných anthronů, používáné jako výchozí látky, jsou komerčně dostupné. Substituované anthrony se také mohou získat dobře známými syntetickými postupy popsány v chemické literatuře.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X znamená aminoskupinu, se s výhodou vyrábějí převedením sloučeniny obecného vzorce C na odpovídající ftalimidovou sloučeninu obecného vzorce D a potom hydrolýzou ftalimidoskupiny, jak je uvedeno v reakčním schématu I dále:

Reakční schéma I

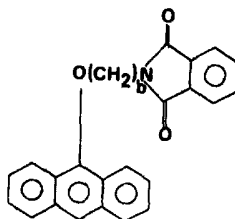


kde

b má význam uvedený výše a

M' znamená halogen.

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



kde

b má výše uvedený význam, hydrolyzuje působením hydrazinu v polárním organickém nebo vodném organickém rozpouštědle za teploty mezi 25 °C a teplotou refluxu reakční směsi na sloučeninu obecného vzorce I, kde b má výše uvedený význam a R¹ a R² znamenají vodík, získaná sloučenina se popřípadě podrobí alkylační nebo cykloalkylační reakci k získání sloučeniny obecného vzorce I, kde b a skupina NR¹R² mají výše uvedený význam, a/nebo volná báze sloučeniny obecného vzorce I se převede působením kyseliny na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I a kyselinou se působením báze převede na odpovídající volnou bázi nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I a kyselinou se převede na jinou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

Má-li v konečném produktu skupina NR¹R² mít jiný význam než je aminoskupina, převede se alkylace reakcí s alkylhalogenofosfátem nebo -sulfonátem v organickém nebo vodném organickém rozpouštědle, jehož organickou složkou je rozpouštědlo mísitelné s vodou, jako je methanol nebo tetrahydrofuran. Reakce se provádí za teploty asi od 25 do 150 °C, popřípadě za tlaku od 100 kPa do 5 MPa. Popřípadě se alkylace může provádět tím, že se nechá reagovat výchozí látka s příslušným alkoxidem hlinitým v uzavřené trubici za teploty od 100 do 350 °C, s výhodou při 250 °C.

Účelně se postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce C rozpustí v inertním aprotickém organickém rozpouštědle, jako tetrahydrofuranu, formamidu nebo s výhodou v N,N-dimethylformamidu. K tomuto roztoku se přidá asi 1,0 až 1,5, s výhodou 1,05 molárního ekvivalentu kovové soli ftalimidu, s výhodou draselné soli ftalimidu. Reakční směs se zahřívá zhruba na 60 až 130 °C, po dobu 1 až 24 hodin, výhodně asi 8 hodin.

Produkt obecného vzorce D,M-(9-anthryloxyalkyl)ftalimid, se může izolovat běžným způsobem. Ten se nechá potom reagovat s 1 až 5, s výhodou 1,5 molárními ekvivalenty hydrazinu v polárním organickém nebo vodném organickém rozpouštědle, jako v methanolu nebo s výhodou vodném ethanolu. Reakční směs se udržuje při teplotě od asi 25 °C do refluxní teploty, po dobu zhruba 1 až 12 hodin, výhodně 3 hodiny. Výsledná popřípadě substituovaná 9-anthryloxyalkylaminosloučenina obecného vzorce I se potom izoluje obvyklým způsobem a je-li to žádoucí, může se převést na odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl.

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

Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze se mohou převést na adiční soli s kyselinou spracováním se stechiometrickým přebytkem vhodné organické nebo anorganické kyseliny jako například kyseliny fosforečné, kyseliny citronové, kyseliny pyrohroznové, kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové a podobně. Obvykle se volná báze rozpustí v polárním organickém rozpouštědle, jako ethanolu nebo methanolu a k roztoku se přidá kyselina.

Teplota se udržuje mezi asi 0 a 50 °C. Výsledná ediční sůl s kyselinou se vysráží samovolně nebo se může odstranit z roztoku méně polárním rozpouštědlem.

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

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

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují při standardních laboratorních testech potlačování sánětu u savců. Proto sloučeniny obecného vzorce I, jejich soli a farmaceutické prostředky, které je obsahují, se mohou používat k potlačování, prevenci nebo řízení sánětu u savců. Protisánětlivý účinek se může stanovit metodou, kterou popsal C. M. Pearson v Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91 : 95-101, (1965) se použitím artritidy u krysa, způsobené pomocnou látkou (adjuvant). Tato metoda je detailně popsána v příkladu 11 dále. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také vhodné k prevenci, odstranění nebo kontrole přidružené bolesti u různých stavů sánětu.

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

V závislosti na zamýšleném způsobu podání se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou vnášet do libovolné farmaceuticky přijatelné dávkové formy, jako jsou například tablety, čípky, pilulky, kapsle, prášky, kapaliny, suspenze, emulze, aerosoly nebo podobně. Výhodné prostředky k podání jsou jednotkové formy pro jedno podání přesných dávek nebo protrahovaných dávkových forem pro nepřetržitě podávání. Výhodná dávková forma zahrnuje farmaceuticky přijatelný excipient a účinnou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl a kromě toho může zahrnovat jiné léčebné nebo farmaceutické prostředky, nosiče, excipienty, pomocné látky, stabilizátory a podobně. V závislosti na parametrech, jako je způsob podání, typ prostředku a účinek sloučeniny, farmaceutický prostředek může obsahovat až 95 % hmotnostních účinné složky, přičemž zbytek tvoří excipient.

Pro pevné dávkové formy netoxické pevné nosiče zahrnují například manitol, laktózu, škrob, stearát hořečnatý, sodnou sůl sacharinu, polyalkylenglykoly, mastek, celulózu, glukózu, sacharózu a uhlíkatý hořečnatý o jakosti pro farmacii, přičemž tyto nosiče nejsou omezeny na uvedený výčet. Příkladem pevné dávkové formy sloučenin podle vynálezu jsou čípky, které jako nosič obsahují polypropylenglykol. Kapalně farmaceuticky přijatelné dávkové formy mohou například sestávat z roztoku nebo suspenze účinné sloučeniny vymezené výše a případných farmaceutických pomocných látek v nosiči, jako je voda, solný roztok, vodná dextróza, glycerol, ethanol a podobně, aby se vytvořil roztok nebo suspenze. Je-li to žádoucí, farmaceutický prostředek určený k podávání může také obsahovat malé množství netoxických látek, jako smáčedel nebo emulgačních prostředků, tlumičů k úpravě pH a podobně.

Typickými příklady tekutých pomocných prostředků, jsou octan sodný, sorbitan monoleurát, triethanolamin natriumacetát, triethanolamine oleát a podobně. Současně metody výroby takto-

vých dávkových forem jsou známe nebo budou sřejmě odborníkům v tomto oboru, například viz Remington's Pharmaceutical Sciences, Mark Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 16 vyd., 1980. Prostředek neboli formulace určená k podání v některých případech obsahuje takové množství účinné sloučeniny nebo účinných sloučenin, které je účinné ke zmírnění symptomů ošetřovaného předmětu.

Pro orální podání může farmaceuticky přijatelná netoxická dávková forma obsahovat některý z normálně používaných excipientů, jako například manitol, laktózu, škrob, stearát hořečnatý, sodnou sůl sacharinu, mastek, celulózu, glukózu, sacharózu, uhličitán hořečnatý a podobně, o jakosti pro farmicii. Takové prostředky mohou mít formu roztoků, čípků, tablet, pilulek, kaplí, prášků, stejnoměrně uvolňovaných formulací a podobně. Takové dávkové formy mohou obsahovat 1 až 95 % účinné složky, s výhodou 25 až 70 %.

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

Například vhodná mast pro lokální použití sloučenin podle tohoto vynálezu může obsahovat 15 až 45 % hmotnostních nasyceného alifatického alkoholu o 16 až 24 atomech uhlíku, jako je cetylalkohol, stearylalkohol, bekenylalkohol a podobně a 45 až 85 % glykolového rozpouštědla, jako je propylenglykol, polyethylenglykol, dipropylenglykol a jejich směsi. Kromě toho mast může obsahovat 0 až 15 % hmotnostních plastifikátoru, například polyethylenglykol 1,2,6-hexantriolu, sorbitolu, glycerolu a podobně, 0 až 15 % hmotnostních pojivového prostředku, jako nasycené alifatické kyseliny se 16 až 24 atomy uhlíku, například kyseliny stearové, kyseliny palmitové nebo kyseliny beharové, amidu alifatické kyseliny, například oleamidu, palmitamidu, stearamidu nebo behenamidu, nebo esteru alifatické kyseliny se 16 až 24 atomy uhlíku například sorbitol monostearátu, polyethylenglykol monostearátu, polypropylenglykolu nebo odpovídajícího monoesteru jiných alifatických kyselin, jako kyseliny olejové a kyseliny palmitové, a 0 až 20 % hmotnostních prostředků usnadňujícího pronikání, jako dimethylsulfoxidu nebo dimethylacetamidu.

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

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

Příprava 1.

Způsob výroby N-[(9-anthryloxy)alkyl]ftalimidů obecného vzorce D

a) Způsob výroby N-[2-(9-anthryloxy)ethyl]ftalimidu 7,0 g 2-(9-anthryloxy)ethylchloridu a 2,8 g ftalimidu draselného se zahřívá na teplotu 130 °C v 70 ml dimethylformamidu po dobu 7 hodin. Ochlazený roztok se vnese do vody a extrahuje ethylacetátem. Extrakt se suší a odpaří, aby se získal N-2-(9-anthryloxy)ethyl ftalimid.

b) Obdobným způsobem, avšak se použitím odpovídajících 9-anthryloxyalkylchloridů o delším řetězci, se vyrobí dále uvedené sloučeniny obecného vzorce D:

N-[3-(9-anthryloxy)propyl]ftalimid,

N-[3-(9-anthryloxy)propyl]ftalimid,
 N-[4-(9-anthryloxy)butyl]ftalimid,
 N-[5-(9-anthryloxy)pentyl]ftalimid,
 N-[6-(9-anthryloxy)hexyl]ftalimid,
 N-[7-(9-anthryloxy)heptyl]ftalimid,
 N-[8-(9-anthryloxy)oktyl]ftalimid,
 N-[9-(9-anthryloxy)nonyl]ftalimid,
 N-[10-(9-anthryloxy)decyl]ftalimid,
 N-[11-(9-anthryloxy)undecyl]ftalimid a
 N-[12-(9-anthryloxy)dodecyl]ftalimid.

Příklad 1

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

a) 6,5 g N-[2-(9-anthryloxy)ethyl]ftalimidu se refluxuje 3 hodiny v ethanolu, který obsahuje 85 % (3,0 ml) hydrazinhydrátu. Rostok se ochladí a sředí ethylacetátem. Výsledný rostok se promyje sředěným vodným roztokem hydroxidu draselného, suší a odpaří. Surový produkt se chromatografuje na 300 g silikagelu, eluuje se roztokem methylenchloridu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 95:4:1. Získá se 1-(9-anthryloxy)-2-aminoethan, který se převede na meleté a teplotě tání 190 až 195 °C podle metody popsané v příkladu 3.

b) Postupem popsaným výše v odstavci a) tohoto příkladu, avšak s tím rozdílem, že se N-[2-(9-anthryloxy)ethyl]-ftalimid nahradí vhodným N-[(9-anthryloxy)alkyl]ftalimidem, jehož výroba je popsána v přípravě 1, se vyrobí sloučeniny obecného vzorce I, které se převedou na jejich příslušné farmaceuticky přijatelné soli.

1-(9-anthryloxy)-3-aminopropan, jako hydrochlorid, teplota tání 235 až 240 °C,

1-(9-anthryloxy)-4-aminobutan, jako fosfát, teplota tání 184 °C,

1-(9-anthryloxy)-6-aminohexan, jako fosfát, teplota tání 163 °C,

1-(9-anthryloxy)-8-aminooktan, jako fosfát, teplota tání 149 °C,

1-(9-anthryloxy)-5-aminopentan, jako hemisukcinát, teplota tání 183 až 188 °C.

c) Podobným způsobem se vyrobí tyto sloučeniny:

1-(9-anthryloxy)-5-aminopentan,

1-(9-anthryloxy)-7-aminheptan,

1-(9-anthryloxy)-9-aminonenan,

1-(9-anthryloxy)-10-aminodekan,

1-(9-anthryloxy)-11-aminoundeken a

1-(9-anthryloxy)-12-aminododekan.

Příklad 2

Převodní volné báse na sůl

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

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

Příklad 3

Převod soli na volnou bázi

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

Příklad 4

Přímá výměna adičních solí s kyselinou

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

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

Příklady 5 až 10

V příkladech 5 až 10 je aktivní složkou 1-(9-anthryloxy)-4-aminobutanfosfát, který se však může nahradit jinými sloučeninami obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelnými solemi.

Příklad 5

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

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

Příklad 6

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

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

Příklad 7

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	108
Laktóza	15
Kukuřičný škrob	25
Stearát hořečnatý	2

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

Příklad 8

Složka	Množství v mg na tabletu
Účinná látka	150
Laktóza	92

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

Příklad 9

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

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

Příklad 10

Lokální prostředek se připraví takto:

Obsah složek	% hmot./hmot.
Účinná látka	0,5
Methylparaben	0,025
Propylparaben	0,015
Laurylsulfát sodný	1,0
Propylenglykol	12,0
Stearylalkohol	25,0
Bílá vaselina	25,0
Čištěná voda	q.s. do 100,0

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

P ř í k l a d 11

Stanovení protizánětlivého účinku se použitím adjuvantem vyvolané arthritidy u kryš

Tento postup je modifikací systému, který původně popsal C. M. Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91:95 až 101 (1956). Semice bílých kryš Simonsen o hmotnosti 160 až 180 g obdrží 0,1 ml suspenze M-butyricum (10 mg/ml) usmrcené horkem v parafinovém oleji, pomocí intradermální injekce do přibližně 1/4 ocasu v den 0. Počínaje dnem 1 se testovaný materiál podává orálně ve vhodné přísadě (0,5 ml/dávka) dvakrát každý den po 17 dnů, v dávce 50 mg/kg za den. Dne 18 se intenzita otoku tlapky a ocasu stanoví se použitím hodnoticího systému, kde otok u čtyř tlapky se hodnotí 0 až 4 pro každou z nich a otok ocasu se hodnotí 0 až 3, takže celkový maximální součet je 19. Dne 18 se zvířata usmrtí a zjistí se hmotnost sadních tlapky. Stanoví se vzrůst hmotnosti tlapky nad hmotnost u zvířat z kontrolní skupiny bez zvýšení vnímavosti a porovná se se vzrůstem hmotnosti tlapky u citlivých zvířat, která nedostala žádný z testovaných materiálů. Z těchto údajů a procenta potlačení hmotnosti tlapky se stanoví odezva. Testují-li se touto metodou sloučeniny podle přítomného vynálezu, vykazují protizánětlivý účinek.

Sloučenina	Procento potlačení odezvy u hmotnosti tlapky
1-(9-anthryloxy)-2-aminoethan	27
1-(9-anthryloxy)-3-aminopropan	29
1-(9-anthryloxy)-4-aminobuten	60
1-(9-anthryloxy)-5-aminopentan	47
1-(9-anthryloxy)-2-dimethylaminoethan	27
1-(9-anthryloxy)-3-dimethylaminopropan	52
1-(9-anthryloxy)-6-dimethylaminohexan	82

P ř í k l a d 12

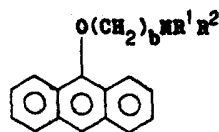
Toxicita sloučenin podle tohoto vynálezu

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

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

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 9-anthryloxyaminosalkanů obecného vzorce I



(I),

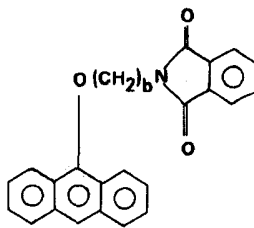
kde

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

a

b znamená celé číslo 2 až 12,

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



kde

b má výše uvedený význam, hydrolyzuje působením hydrazinu v polárním organickém nebo vodném organickém rozpouštědle za teploty mezi 25 °C a teplotou refluxu reakční směsi na sloučeninu obecného vzorce I, kde b má výše uvedený význam a R¹ a R² znamenají vodík, získaná sloučenina se popřípadě podrobí alkylační nebo cykloalkylační reakci k získání sloučeniny obecného vzorce I, kde b a skupina NR¹R² mají výše uvedený význam, a/nebo volná báze sloučeniny obecného vzorce I se převede působením kyseliny na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se působením báze převede na odpovídající volnou bázi nebo adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou se převede na jinou farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.