



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 09 19 (P. 237443)

Pierwszeństwo: 80 09 19 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 83 02 14

Opis patentowy opublikowano: 88 01 30

CZYTELNIKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.³ C07D 235/00

Twórca wynalazku _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ketali naftalenodionów-2,6

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych ketali naftalenodionów — 2,6, stanowiących produkty wyjściowe do wytwarzania nowych 4-[2-hydroksy-4-/podstawionych/fenylo]-naftaleno-1H/-onów-2 i -oli-2 i ich pochodnych przydatnych jako związki działające na centralny układ nerwowy (CNS), zwłaszcza jako środki przeciwbólowe, przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, przy czym są one pozbawione działania narkotycznego.

Pomimo dostępności wielu środków przeciwbólowych, prowadzone są na dużą skalę badania nad opracowaniem syntezy 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, przeciwłękowym i/lub przeciwdrgawkowym, moczopędnym i przeciwbiegunkowym opisano w belgijskich opisach patentowych nr nr 870 404 i 870 402. W opisie nr 870 404 opisano [2-hydroksy-4-/podstawione/fenylo]cykloal-

2

kanony i cykloalkanole a w opisie nr 870 402 pewne 2-/acylopodstawione/fenole, takie jak 2-/hydroksyalkilo-/4-/podstawione/fenole i 2-/ketoalkilo-/4-/podstawione/fenole.

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

10 W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 974 157 opisano 2-fenylocykloheksanony, które mogą być podstawione w pierścieniu fenylowym jedną lub dwoma grupami alkilowymi, hydroksylowymi lub alkoksyłowymi, służące jako produkty pośrednie do wytwarzania 1-/aminoalkilo-/2-fenylocykloheksanoli, przydatnych jako środki przeciwbólowe, do znieczulania miejscowego i jako środki przeciw arytmii.

20 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.

25 Opisano 2-hydroksy-4-/podstawione/cykloalkanony i cykloalkanole, w których pozycja 4- /lub 5/ reszty cykloalkilowej jest podstawiona grupą hydroksylową lub podstawioną grupą alkilową.

30 Nowe związki wytwarzane z nowych pochodnych ketali naftalenodionów — 2,6 wytwarzanych

sposobem według wynalazku mają wzór ogólny 1, w którym A oznacza atom wodoru, B oznacza grupę hydroksylową lub alkanoiloksyloową o 1—5 atomach węgla, lub A i B razem oznaczają grupę keto: R₁ oznacza atom wodoru, grupę benzyloową lub grupę R₁, przy czym R₁ oznacza grupę alkanoilową o 1—5 atomach węgla, grupę P/O/ /OH/₂ oraz jej sole jedno- i dwusodowe lub potasowe, grupę -CO/OH₂/COOH oraz jej sole sodową lub potasową, lub grupę o wzorze -CO/CH₂/pNR₄R₅, w którym p oznacza O lub liczbę całkowitą 1—4, R₄ i R₅, każdy z osobna, oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, lub R₄ i R₅ razem z atomem azotu do którego są przyłączone oznaczają 5- lub 6-członowy pierścień heterocykliczny (piperydynowy, pirolowy, pirolidynowy, morfolinowy lub N-alkilopiperazynowy zawierający 1—4 atomów węgla w grupie alkilowej); R₂ oznacza atom wodoru; R₃ oznacza atom wodoru, grupę metylową, hydroksylową, hydroksymetylową lub grupę o wzorze OR₁ lub -CH₂OR₁; albo R₂ i R₃ razem tworzą grupę keto, grupę metylenową lub grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla; W oznacza atom wodoru, grupę pirydylową lub grupę o wzorze 6, w którym W₁ oznacza atom wodoru, chloru lub fluoru, przy czym gdy W oznacza atom wodoru, wówczas Z oznacza /a/ grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla lub /b/ grupę o wzorze -/alkil₁/m-0-/alkil₂/n-, w którym każdy z /alkil₁/ /alkil₂/ oznacza grupę alkilenową o 1—13 atomach węgla, m i n oznaczają liczbę 0 lub 1, zaś sumaryczna liczba atomów węgla w podstawnikach /alkil₁/ i /alkil₂/ wynosi od 5—13 a co najmniej jeden z symboli m i n oznacza liczbę 1; natomiast gdy W ma znaczenie inne niż atom wodoru, wówczas Z oznacza /a/ grupę alkilenową o 3—8 atomach węgla lub /b/ grupę o wzorze -/alkil₁/m-0-/alkil₂/n-, w którym każdy z podstawników /alkil₁/ i /alkil₂/ oznacza grupę alkilenową o 1—8 atomach węgla, m i n oznaczają 0 lub 1, zaś sumaryczna liczba atomów w podstawnikach /alkil₁/ i /alkil₂/ wynosi 3—8 a co najmniej jeden z symboli m i n oznacza 1.

Związki o wzorze 1 można też wytwarzać w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, zawierających grupy zasadowe. Typowymi takimi związkami są te, w których W oznacza grupę pirydylową i/lub OR₁ oznacza zasadową resztę estrową. W przypadku związków zawierających więcej niż jedną grupę zasadową, możliwe są także oczywiście wielokwasowe sole addycyjne. Przykładowymi takimi farmaceutycznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są sole kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fosforany, azotany, sole kwasów organicznych, takie jak cytryniany, octany, sulfosalicylany, winiany, glikolany, jabłczany, maloniany, maleiniany, emboniany, salicylany, stearyniany, ftalany, bursztyniany, glikoniany, 2-hydroksy-3-naftalenokarboksylany, mleczany, migdałany i metanosulfoniany.

Związki o powyższym wzorze i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami skutecznie działają na CNS, zwłaszcza jako środki znieczulające u ssaków, włącznie z ludźmi, i/lub

jako środki przeciwwymiotne u ssaków, włącznie z ludźmi.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru a B oznacza grupę hydroksylową zawierającą centra asymetryczne w pozycjach 2, 4, 4a oraz 8a i 6 i mogą oczywiście zawierać dodatkowe centra asymetryczne w podstawniku -Z-W- w pierścieniu fenylovym. Faworyzowana jest zależność cis- pomiędzy podstawnikami w pozycjach 2- i 4-dwucyklicznej reszty, a zależność trans- pomiędzy atomami wodoru w pozycjach 4a- i 8a- i pomiędzy atomami wodoru w pozycjach 4- i 4a-, ze względu na ich jakościowo większą aktywność biologiczną. Z tego samego powodu zależności trans w pozycjach 4-, 4a-, i 4a-, 8a jest faworyzowana dla związków, w których A i B razem oznaczają grupę keto. 6-podstawione związki o wzorze 1 wykazują silną aktywność biologiczną niezależnie od tego, czy stereochemia w tej pozycji jest osiowa czy ekwatorialna.

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

Dla wygody powyższe wzory przedstawiają związki racemiczne. Związki o ogólnych wzorach 1—4 obejmują jednak modyfikacje racemiczne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, mieszaniny diastereoizomerów i ich czyste enancjomery i diastereoizomery. Przydatność mieszanin racemicznych, mieszanin diastereoizomerów jak również czystych enancjomerów i diastereoizomerów określa się jak opisano dalej metodą ocen biologicznej.

Korzystnymi związkami ze względu na ich większą aktywność biologiczną w porównaniu z innymi związkami są te związki o wzorze 1, w którym A i B razem oznaczają grupę keto lub A i B oddzielnie oznaczają odpowiednio atom wodoru i grupę wodorotlenową, R₂ oznacza atom wodoru, R₁ oznacza atom wodoru lub grupę alkanoilową, R₃ oznacza atom wodoru lub grupę hydroksymetylową a Z i W mają następujące znaczenia podane w poniższej tablicy 1.

Tablica 1

Z	m	n	W
alkilen o 4—7 atomach węgla	—	—	grupa o wzorze 6, pirydyl
alkilen o 7—11 atomach węgla	—	—	H
/alkil ₁ /m-0-/alkil ₂ /n, w którym to wzorze każda z grup /alkil ₁ / i /alkil ₂ / oznacza grupę alkilenową o 1—7 atomach węgla, przy czym sumaryczna liczba atomów węgla w grupach /alkil ₁ / i	0;1	1	grupa o wzorze 6, pirydyl

	m	n	W
/alkil ₂ / razem wynosi 4—7;			
/alkil _m -0-alkil _n , w którym to wzorze każda z grup /alkil ₁ / i /alkil ₂ / oznacza grupę alkilenową o 1—11 atomach węgla, przy czym sumaryczna liczba atomów węgla w grupach /alkil ₁ / i /alkil ₂ / razem wynosi 7—11.	0;1	1	H

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te z nich, w których R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, Z oznacza grupę -C(CH₃)₂/CH₂/₆ a W oznacza atom wodoru; Z oznacza grupę alkilenową o 4—7 atomach węgla a W oznacza fenyl; Z oznacza grupę -0-alkilenową o 7—9 atomach węgla a W oznacza atom wodoru i Z oznacza grupę -0-alkilenową o 4—5 atomach węgla a W oznacza fenyl; A — oznacza atom wodoru a B oznacza grupę hydroksylową (postacie cis- i trans-); A i B razem oznaczają grupę keto; R₃ oznacza grupę wodorotlenową lub hydroksymetylową.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1 przedstawione ogólnym wzorem 1: w którym R₁, R₂, R₃, Z i W mają wyżej podane znaczenie dla związków korzystnych, a A i B każdy z osobna oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową. Ponadto, korzystnymi związkami pośrednimi o wzorze 2, są te związki, które służą jako związki pośrednie do wytwarzania korzystnych związków o wzorze 1.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych ketali naftalenodionów — 2,6 o ogólnym wzorze 2, w którym R₂ i R₃ razem oznaczają grupę alkilenodwuoksy o 2—4 atomach węgla polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, traktuje się węglanem wapnia w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji.

Korzystny związek o wzorze 2, przedstawiony wzorem 2a korzystnie wytwarza się w reakcji jednoetylenowego ketalu dekahydronaftalenodionu-2,6 z dwuizopropylamidolitem, prowadzonej w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, np. w tetrahydrofuranie, początkowo w temperaturze —50°C — —73°C, z następnym ogrzewaniem do temperatury pokojowej. Mieszaninę ochładza się następnie do temperatury —10°C do +10°C i traktuje dwusiarczkiem dwufenyłu. Utlenianie tak otrzymanego 6-jednoetylenowego ketalu 3-alfa-fenylotidekahydronaftalenodionu-2,6, nadkwasem takim jak kwas m-chloronadtlenobenzoowy w temperaturze 0°C—20°C, w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji /CH₂Cl₂/ daje odpowiednią pochodną fenylsulfenylową. Związek ten można wytwarzać jednoetapowo, poddając reakcji ketal

jednoetylowy dekahydronaftalenodionu-2,6 z alkilofenylsulfonianem w obecności wodorku metalu alkalicznego, prowadzonej w temperaturze około 0°C w diglyme.

Traktowanie pochodnej fenylsulfonilowej stałą zasadą /CaCO₃/ w toluenie w temperaturze 110°C daje związek o wzorze 2a.

Jak wspomniano poprzednio, związki wytworzone sposobem według wynalazku są substratami do wytwarzania związków o wzorze 1, odznaczających się szeregiem korzystnych właściwości. Związki o wzorze 1 otrzymuje się, poddając związek o wzorze 2, w którym albo R₂ i R₃ oba oznaczają atomy wodoru, albo R₂ i R₃ razem tworzą grupę o wzorze 7, reakcji Grignarda z odpowiednim 2-bromo-5-/Z-W-podstawionym/fenolem 2 ochronioną grupą wodorotlenową, o wzorze 4. Reakcja ta jest stereoselektywna i jest zilustrowana na schemacie, przedstawiającym reakcję, prowadzącą do przekształcenia związku o wzorze 2a (związek o wzorze 2, w którym R₂ i R₃ razem tworzą grupę etylenodwuoksy) w związek o wzorze 1a. Wytwarzanie reagentów, 2-bromo-5-/Z-W-podstawionych/fenoli opisano w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 4 147 872.

Odpowiednimi grupami ochronnymi są grupy nie przeszkadzające w dalszych reakcjach i które można usuwać w warunkach nie powodujących, zachodzenia niepożądanych reakcji w innych miejscach tych związków lub wytwarzanych z nich produktów. Przykładowymi takimi grupami są grupy metylowa, etylowa, a korzystnie benzylowa lub podstawiona benzylowa, w której podstawnik stanowi np. grupa alkilowa o 1—4 atomach węgla, atom chlorowca (Cl, Br, F, J), lub grupa alkoksylowa o 1—4 atomach węgla; i dwumetylo-III rzęd.-butylosililowa Eterowe grupy ochronne lub blokujące można usuwać stosując bromowódor w kwasie octowym lub 48% wodny roztwór kwasu bromowodorowego. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze i korzystnie w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną. W przypadku jednak, gdy Z oznacza grupę -alkil_m-0-alkil_n, powinno się stosować kwasy takie, jak kwas polifosforowy lub trójfluorooctowy, aby uniknąć rozszczepienia wiązania eterowego. Inne reagenty, takie jak kwas jednowodorowy, chlorowodorek lub bromowodorek pirydyny, lub n-alkilomerkaptydy litu w sześciometylofosforoamidzie można stosować do usuwania ochronnych grup eterowych takich jak grupy metylowe lub etylowe. Gdy grupami ochronnymi są grupy benzylowa lub podstawiona grupa benzylowa, można je usunąć przez katalityczny rozkład wodorem. Odpowiednimi katalizatorami są pallad lub platyna, zwłaszcza osadzone na węglu. Alternatywnie, mogą być one usuwane przez solwolizę przy użyciu kwasu trójfluorooctowego. Dalsze postępowanie w celu usunięcia grupy benzylowej polega na traktowaniu n-butylolem w temperaturze pokojowej w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji. Grupę dwumetylo-III rzęd.-butylosililową usuwa się na drodze łagodnej hydrolizy.

Dokładna struktura chemiczna grup ochronnych nie jest krytyczna. Dobór i identyfikacja odpo-

wiednich grup ochronnych może być dokonana łatwo przez fachowca. Przydatność i skuteczność takich grup jak grupa ochronna grupy hydroksylowej określa się stosując taką grupę w zilustrowanych tu kolejnych reakcjach. Dlatego powinna to być grupa łatwo usuwalna i odtwarzająca grupy hydroksylowe. Korzystnymi grupami ochronnymi są grupy metylowa i benzylowa, ponieważ dają się one łatwo usuwać.

2-bromo-5-/Z-W-podstawiony/fenol z ochronioną grupą hydroksylową poddaje się następnie reakcji z magnezem w obojętnym dla reakcji rozpuszczalnikiem 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 2. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami reakcji są cykliczne i acylowe etery, takie jak np. tetrahydrofuran, dioksan i eter dwumetylowy glikolu etylenowego (diglynu). 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 dla rozpuszczalnika, np. w tetrahydrofuranie. Otrzymaną mieszaninę oziębia się następnie do temperatury 0°C do -20°C i dodaje jodek miedziawy a po nim odpowiedni związek o wzorze 4 w temperaturze 0 do -20°C. Ilość stosowanego jodku miedziawego nie jest krytyczna i może zmieniać się w szerokich granicach. Dobrą wydajność związku o wzorze 1, z ochronioną grupą hydroksylową (związek o wzorze 1, w którym R₁ oznacza grupę ochronną, A + B oznaczają grupę keto a pozostałe podstawniki mają wyżej podane znaczenie), uzyskuje się przy stosunku molowym 0,2—0,02 mola na mol reagenta bromowego.

Związek o wzorze 1 z grupą ochronną traktuje się następnie, jeśli trzeba, odpowiednim reagentem aby usunąć grupę ochronną. Grupę benzylową usuwa się dogodnymi sposobami opisanymi poprzednio. Gdy grupą ochronną jest grupa alkilowa (metylowa lub etylowa), usuwa się ją wspomnianymi poprzednio sposobami lub przez traktowanie np. chlorowodorkiem pirydyny. Grupę ketalową związku o wzorze 1a przekształca się, jeśli trzeba, w grupę ketonową przez traktowanie kwasem, otrzymując związek o wzorze 1b.

W większości wypadków w sposobie wytwarzania związków o wzorze 1 zachowuje się jednak grupę ochronną w ciągu całego procesu i nie usuwa jej aż do osiągnięcia przedostatniego lub ostatniego etapu procesu.

Związki o wzorze 1c wytwarza się z odpowiednio ochronionych związków o wzorze 1a przez redukcję. Korzystnym środkiem redukującym w tym etapie jest borowodorek sodu, ponieważ nie tylko zapewnia on zadawalającą wydajność pożądanego produktu, lecz również zachowuje grupę ochronną na fenolowej grupie wodorotlenowej i reaguje wystarczająco powoli z hydrolitycznymi rozpuszczalnikami (metanol, etanol, woda), aby pozwolić na ich użycie jako rozpuszczalników. Zwykle stosuje się temperaturę od -40°C do około 30°C. W celu zwiększenia selektywności redukcji można stosować niższą temperaturę, nawet do

-70°C. Wyższa temperatura powoduje reagowanie borowodorku sodu z hydrolitycznym rozpuszczalnikiem. Jeśli dla określonej redukcji pożądana jest lub wymagana wyższa temperatura, jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol izopropylowy lub eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego. Niekiedy korzystny jako środek redukujący jest trój-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 jak 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.

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

Debenzylację związków o wzorze 1e prowadzi się przez reakcję z n-butylolem w heksanie, w celu uniknięcia redukcji grupy 6-metylenowej.

Związki o wzorze 1c służą jako produkty przejściowe do wytwarzania związków o wzorach 1d, 1e, 1f i 1g. Redukcja grupy keto sposobami takimi jak opisane wyżej dają odpowiedni dwuhydroksylowy związek o wzorze 1d.

Związki o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ razem oznaczają grupę metylenową (wzór 1e) łatwo wytwarza się z odpowiednich ketozwiązków (o wzorze 1c) w reakcji Wittiga z trójfenylofosforanem metylenowym lub innym odpowiednim metylenem. Zwykły sposób postępowania polega na wytwarzaniu reagenta Wittiga, to jest metylidu, in situ i niezwłocznym poddawaniu go reakcji ze związkiem ketonowym. Dogodny sposób wytwarzania metylidu polega na reagowaniu wodoru

sodu z dwumetylosulfotlenkiem (sodium dinisyl) w temperaturze 50–80°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 Maerckera, *Organic Reactions*, 14, 270 (1965). W związkach ketonowych o wzorze 1c fenolowa grupa hydroksylowa może być jeśli trzeba chroniona przez grupy inne niż benzyłowa, np. przekształcona w pochodną alkanoloalksyłową lub w eter taki jak np. eter tetrahydropiramyłowy. Ochrona fenolowej grupy hydroksylowej nie jest jednak absolutnie konieczna, o ile obecna jest dostateczna ilość zasady, aby przekształcić fenolową grupę hydroksylową w alkoksyd.

Pochodne metylenowe o wzorze 1e są redukowane do odpowiednich pochodnych metylowych (o wzorze 1f) na drodze katalitycznego uwodornienia. Jednocześnie następuje także usuwanie ochronnej grupy benzyłowej.

Konwersję pochodnych metylenowych o wzorze 1e do pochodnych hydroksymetylowych o wzorze 1g osiąga się przez hydroborowanie i utlenianie. W operacji hydroborowania korzystne jest stosowanie borowodoru w tetrahydrofuranie, gdyż jest on dostępny w handlu i daje zadawalającą wydajność związku hydroksymetylowego. Reakcję prowadzi się zwykle w tetrahydrofuranie lub eterze dwumetylowym glikolu dwuetyłowego (diglyme). Produktu reakcji z borowodorem nie wydzielają się, lecz bezpośrednio utlenia alkalicznym nadtlenkiem wodoru do związku hydroksymetylowego.

Związki o wzorach 1d, 1f i 1g, w których grupa 2-hydroksylowa i podstawnik R_3 (OH , CH_3 , 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 związków o wzorze 1d, 1f i 1g 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 rozdzielają się na drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Hydroliza estrów węglanem potasu w mieszaninie metanol-tetrahydrofuran-woda daje enancjomeryczne postaci związków o wzorze 1d, 1f i 1g.

Estry związków o wzorze 1, w których tylko grupa OR_1 jest acylowana wytwarza się, reagując związki o wzorze 1, w którym A i B razem oznaczają grupę keto, a R_3 ma znaczenie inne niż grupa hydroksylowa lub hydroksymetyłowa,

z odpowiednim alkanowym kwasem lub kwasem o wzorze $HOOC-CH_2/p-NR_2R_3$ w obecności środka kondensującego, takiego jak dwucykloheksylokarbodiimid, i następnie redukcję grupy keto do grupy OH . Alternatywnie, wytwarza się je przez reakcję związku o wzorze 1 z odpowiednim chlorkiem lub bezwodnikiem kwasu alkanokarboksylowego, np. chlorkiem acetylu lub bezwodnikiem octowym, w obecności zasady takiej jak pirydyna. Jednoacetylowy produkt poddaje się następnie dalszym reakcjom, o ile jest to pożądane, takim jak redukcja grupy keto do odpowiedniego alkoholu.

Dwuestry związków o wzorze 1, w którym każda z grup B i OR_1 oznacza grupę hydroksylową a R_3 ma znaczenie inne niż grupa hydroksylowa lub hydroksymetyłowa wytwarza się przez acylowanie sposobem opisanym poprzednio. Związki w których tylko grupa hydroksylowa B jest acylowana otrzymuje się przez łagodną hydrolizę odpowiednich pochodnych dwuacylowych, wykorzystując większą łatwość hydrolizy fenolowej grupy acylowej. Związki o wzorze 1, w których tylko fenolowa grupa hydroksylowa jest zestryfikowana otrzymuje się przez redukcję borowodorem odpowiedniego związku ketonowego o wzorze 1 (A + B oznaczają grupę keto), ze zestryfikowaną fenolową grupą hydroksylową. Tak otrzymane związki o wzorze 1, w których tylko jedna grupa OH jest zacylowana można następnie acylować dalej różnymi środkami acylującymi, wytwarzając dwuester związku o wzorze 1, w którym grupy estrów, oznaczone podstawnikami B i OR_1 są różne.

Dwuestry związków o wzorze 1, w których każdy z podstawników OR_1 i B oznaczają grupę hydroksylową a R_3 oznacza grupę hydroksylową lub hydroksymetyłową wytwarza się także przez acylowanie odpowiedniej pochodnej trójhydroksylowej z co najmniej trzema równoważnikami odpowiedniego środka acylującego, np. chlorku kwasowego, bezwodnika kwasowego lub kwasu i środka kondensującego, jak opisano wyżej. Kolejność acylowania grup hydroksylowych wydaje się być następująca: R_3 /oznaczającą $CH_2OH > OR_1 > B$. Obserwacja ta pozwala na acylowanie R_3 w obecności OR_1 i B jako grup OH . Dwuestry związków o wzorze 1, w których OR_1 i R_3 oznaczają grupy alkanoloalksyłowe, wytwarza się acylując odpowiedni związek o wzorze 1, w którym A i B razem tworzą grupę keto a każda z grup OR_1 i R_3 oznacza grupę hydroksylową. Grupę keto (A + B) redukuje się następnie, jeśli to potrzebne, borowodorkiem sodu. Tak otrzymaną grupę hydroksylową można acylować różnymi środkami acylującymi, otrzymując produkt zawierający mieszany ester. Podobnie, dwuestry związków o wzorze 1, w którym każdy z podstawników OR_1 i B oznacza grupę alkanoloalksyłową a R_3 oznacza grupę hydroksylową otrzymuje się przez acylowanie związków o wzorze 1, w którym R_2 + R_3 oznaczają grupę HO a każdy z podstawników OR_1 i B oznacza grupę hydroksylową. Redukcja borowodorem związków, w których R_2 i R_3 razem tworzą grupę keto daje pożądane dwuestry.

Acylowanie związku o wzorze 1, w którym OR_1 i B oznaczają grupy hydroksylowe a R_3 oznacza grupę $-OH$ lub $-CH_2OH$ jednym równoważnikiem środka acylującego daje mieszaninę estrów, w których acylowane są grupy OR_1 i/lub R_3 . Produkty rozdziela się chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków o wzorze 1 otrzymuje się łatwo w znany sposób. Typowy sposób polega na reagowaniu odpowiedniego związku o wzorze 1 z odpowiednim kwasem, zwykle w ilościach stechiometrycznych, w obojętnym dla reakcji rozpuszczalniku, np. w metanolu, i odzyskiwaniu powstałej soli w odpowiedni sposób, np. przez filtrację, strącanie dodatkiem związku nie rozpuszczającego tych soli, takiego jak eter, lub odparowanie rozpuszczalnika. Gdy związki wytworzone sposobem według wynalazku zawierają więcej niż jedną grupę zasadową, możliwe jest tworzenie dwusoli.

W reakcjach przedstawionych na schemacie grupy keto (lub alkilenodwuoksy) można przekształcić w inne podstawniki o znaczeniu obojętnym symbolami R_2 i R_3 , jeśli trzeba, w dowolnym etapie przedstawionym na schemacie. Ze względów ekonomicznych zwykle korzystne jest prowadzić reakcje kolejno i przekształcać grupę alkilenodwuoksy w inne grupy objęte znaczeniem podstawników R_2 i R_3 , jak przedstawiono na schemacie.

Podobnie wartościowymi środkami działającymi na CNS, działającymi jako środki przeciwdrgawkowe, przeciwwymiotne, przeciwbólowe i przeciwbiegunkowe, jak związki o wzorze 1 opisane wyżej, są związki o wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru, B oznacza atom wodoru, grupę aminową lub acetamidową, a R_1 , R_2 , R_3 , Z i W mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1, w których B oznacza grupę aminową, wytwarza się z odpowiednich związków, w których A i B razem oznaczają grupę keto. Sposób postępowania obejmuje przekształcenie odpowiedniego związku ketonowego (ketonu) o wzorze 1 w odpowiedni oksym lub pochodną oksymu, np. eter alkilowy lub pochodną acetylową z następującą redukcją oksymu lub jego pochodną do pożądanej aminy. Oczywiście, gdy R_2 i R_3 razem oznaczają grupę keto, musi ona być ochroniona aby uniknąć reakcji w tym miejscu. Korzystną grupą ochronną jest grupa ketalo-wa ($R_2 + R_3$ razem oznaczają grupę alkilenodwuoksy) ze względu na łatwość wytwarzania tych związków i stosunkowo łatwe usuwanie tej grupy w celu odtworzenia grupy keto.

Oksymy związków o wzorze 1, w którym A i B razem oznaczają grupę keto a R_2 i R_3 razem mają znaczenie inne niż grupa keto, wytwarza się, reagując te związki z chlorowodorkiem hydroksyloaminy w roztworze metanol-woda w temperaturze pokojowej. W praktyce korzystnie stosuje się nadmiar hydroksyloaminy aż do trzykrotnego nadmiaru. W takich warunkach wytwarzanie pożądanej pochodnej oksymowej zostaje zakończone po 1–2 godzinach. Produkt wy-

dziela się przez dodanie mieszaniny reakcyjnej do wody i następnie zalkalizowanie do pH 9,5 i ekstrakcję nie mieszącą się z wodą rozpuszczalniku takim jak octan etylu.

Gdy zamiast chlorowodoru hydroksyloaminy stosuje się chlorowodorek 0-metylohydroksyloaminy, w reakcji tej otrzymuje się pochodną 0-metylooksymową. Gdy stosuje się 0-metylohydroksyloaminę, czas reakcji korzystnie przedłuża się do 6–12 godzin. Wydzielanie produktu prowadzi się w taki sam sposób jak opisano poprzednio dla pochodnej oksymowej.

Wytwarzanie związków 0-acetylooksymowych prowadzi się, acylując odpowiedni oksym z równomolarną ilością bezwodnika octowego w obecności równoważnej ilości pirydyny. Użycie nadmiaru bezwodnika i pirydyny pomaga w przebiegu reakcji do końca, przy czym korzystny jest 2–3 krotny nadmiar każdej z tych substancji. Reakcję prowadzi się najlepiej w aporótycznym rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak benzen lub toluen, w ciągu nocy, w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji dodaje się wodę a produkt oddziela się w warstwie węglowodorowej.

Alternatywnie, pochodne 0-acetylowe można wytwarzać traktując odpowiedni związek keto chlorowodorkiem 0-acetylohydroksyloaminy w warunkach reakcji podobnych do opisanych wyżej w odniesieniu do wytwarzania pochodnych oksymowych.

Oksym lub pochodną oksymu redukuje się następnie katalitycznie, stosując np. nikiel Raneya, pallad osadzony na węglu drzewnym lub tlenek platyny przy początkowym ciśnieniu wodoru wynoszącym $1,96 \cdot 10^5 \div 2,94 \cdot 10^5$ Pa, w temperaturze pokojowej, w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, takim jak alkanol o 1–4 atomach węgla albo wodorek litowoglinowy w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, takim jak tetrahydrofuran, w warunkach wrzenia pod ciśnieniem zwrotną.

Jeszcze inny sposób postępowania polega na przeprowadzeniu syntezy Gabriela, w której ftalimid potasowy poddaje się reakcji z 4-chlorowcopochodną, np. 4-jodo- lub 4-bromopochodną związku o wzorze 1, w którym B oznacza atom bromu lub jodu, i hydrolizuje powstałą pochodną ftalimidową zasadą taką jak wodorotlenek sodu lub potasu bądź hydrazyna. Pochodną 4-chlorowcowa związku o wzorze 1 wytwarza się w reakcji odpowiedniego związku hydroksylowego o wzorze 1c z halogenkiem fosforu lub halogenkiem wodoru.

Korzystny sposób wytwarzania aminozwiązku o wzorze 1 polega na kondensacji odpowiedniego związku o wzorze 1, w którym A i B razem oznaczają grupę keto, z solą amonową niższego kwasu alkanokarboksylowego i następną redukcją powstającej in situ iminy. Oprócz soli amonowych niższych kwasów alkanokarboksylowych można też stosować w tym sposobie sole amonowe kwasów nieorganicznych.

Dalszy korzystny sposób polega na reagowaniu odpowiedniego związku o wzorze 1, w którym B oznacza grupę alfahydroksylową, z równomolo-

wymi ilościami ftalimidu, trójfenylofosfiny i azodwukarboksyłanu dwuetylu.

W praktyce, roztwór ketonu (A i B razem oznaczają grupę keto) w niższym alkanolu, takim jak metanol, traktuje się solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, takiego jak kwas octowy i ochłodzoną mieszaninę reakcyjną traktuje się środkiem redukującym — cyjanoborowodorkiem sodowym. Reakcję prowadzi się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej, po czym przeprowadza hydrolizę i wydziela produkt.

Chociaż wymagane są stechiometryczne ilości ketonu i alkanokarboksyłanu amonowego, korzystnie jest stosować do 10-krotnego nadmiaru tego ostatniego aby zapewnić szybkie powstawanie iminy. Korzystnie jest także prowadzić redukcję w temperaturze pokojowej, stosując dwa mole cyjanoborowodoru sodowego na jeden mol reagenta ketonowego, aby uzyskiwać maksymalną wydajność produktu. Reakcja zostaje zakończona w ciągu 2—3 godzin.

Redukcję iminy można oczywiście prowadzić innymi środkami redukującymi, takimi jak pallad osadzony na węglu aktywnym. W praktyce, roztwór odpowiedniego ketanu w niższym alkanolu takim jak metanol, traktuje się alkanokarboksyłanem amonowym, takim jak octan amonowy, i 10% palladem na węglu aktywnym i wytrząsa się powstałą mieszaninę w atmosferze wodoru w temperaturze około 25—50°C aż do zaabsorbowania teoretycznej ilości wodoru. Korzystnie stosuje się 10-krotny nadmiar alkanokarboksyłanu amonowego, aby zapewnić zakończenie reakcji w ciągu rozsądnego okresu czasu. Ilość katalizatora może wynosić 10—50% wagowych wyjściowego ketonu. Początkowe ciśnienie wodoru nie jest krytyczne, jednak dla skrócenia czasu reakcji korzystne jest ciśnienie $0,980 \cdot 10^5 \text{ Pa} \div 49,033 \cdot 10^5 \text{ Pa}$. Przy stosowaniu powyższych parametrów, czas reakcji wynosi 2—6 godzin. Po zakończeniu reakcji redukcyjnego aminowania odsącza się zużyty katalizator a przesącz zateża się do suchości.

Związki aminowe, wytworzone opisanym wyżej sposobem wydziela się, wykorzystując ich zasady charakter, co pozwala na dogodne oddzielenie niezasadowych produktów ubocznych i reagentów. Na ogół, wodny roztwór produktu ekstrahuje się przy stopniowo wzrastającym pH tak, że materiały niezasadowe usuwa się przy niższych wartościach pH a produkt przy pH około 9. Rozpuszczalniki ekstrahujące, np. octan etylu, eter etylowy, przemycia się solanką i wodą, suszy i odparowuje, otrzymując produkt.

Związki o wzorze 1, w którym A i B oznaczają atomy wodoru wytwarza się z odpowiednich związków, w których A i B razem oznaczają grupę ketonową. Sposób ich wytwarzania polega na przekształceniu grupy keto w grupę hydrazonową (lub semikarbazonową) i następnie rozkładzie hydrazonu (lub semikarbazonu) alkaliem, takimi jak wodorotlenek sodu lub potasu, z wytworzeniem pożądanego związku, w którym każdy z podstawników A i B oznacza atom wodoru. Reakcję prowadzi się łatwo, ogrzewając mieszaninę odpowiedniego związku o wzorze 1, w którym A i B ra-

zem oznaczają grupę keto a R_2 i R_3 razem mają znaczenie inne niż grupa keto, z wodzianem hydrazyny, w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji takim jak glikol etylenowy lub glikol trójetylenowy, w temperaturze 100°C. Następnie dodaje się stały wodorotlenek sodu lub potasu i mieszaninę ogrzewa się w podwyższonej temperaturze, np. 150—200°C, po czym ochładza się ją, zakwasza i odzyskuje produkt np. przez ekstrakcję eterem, lub w innych znany sposób.

Estry związków o wzorze 1, w których grupa aminowa i/lub grupy hydroksylowe $/OR_1, B, R_3/$ są zacylowane wytwarza się przez acylowanie odpowiednim kwasem alkanokarboksyłowym lub aminokwasem w obecności środka kondensującego — dwucykloheksylokarbondwuimidu, lub w reakcji z odpowiednim chlorkiem lub bezwodnikiem kwasu alkanokarboksyłowego, np. chlorkiem acetylu lub bezwodnikiem octowym, w obecności zasady takiej jak pirydyna.

Gdy B oznacza grupę aminową, istnieje dodatkowa okazja do tworzenia farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, a gdy występuje więcej niż jedna grupa zasadowa, do tworzenia polisoli addycyjnych z kwasami jak opisano poprzednio.

Właściwości przeciwbólowe związków o wzorze 1, wytwarzanych ze związków otrzymywanych sposobem według wynalazku oznaczono 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/. Kontrolowany bodziec cieplny doprowadzono do łap myszy płytką aluminiową o grubości 3,175 mm. 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, że utrzymywała ona stałą temperaturę 57°C, każdą mysz wpuszczano do szklanego cylindra (o średnicy 16,51 cm) spoczywającego na gorącej płytce i pomiar czasu rozpoczynano z chwilą gdy łapy zwierzęcia dotknęły płytki. Myszy obserwowano po upływie 0,5 i 2 godzin po podaniu badanego związku śledząc pierwsze ruchy „drgające” jednej lub obu tylnych łap albo upływ 10 sekund bez takich ruchów. Morfina ma $MPE_{50} = 4-5,6 \text{ mg/kg}$ /podskórnio/.

b) Badanie znieczulenia myszy na drżenie ogona.

Badania drżenia ogona u myszy prowadzono zmodyfikowaną metodą D'Amour i Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74—79 /1941/, stosując na ogon ciepło o regulowanej, wysokiej intensywności. Każdą mysz umieszczano w odpowiednio dopasowanym cylindrze metalowym, z ogonem wystającym od strony jednego końca. Cylinder był tak ustawiony, żeby ogon myszy spoczywał płasko na przykrytej lampie grzejnej. Na początku badania aluminiowa osłona lampy zostaje cofnię-

ta, pozwalając żeby strumień światła przeszedł przez szczelinę i zogniskował się na końcu ogona. Równocześnie uruchamiano przyrząd do pomiaru czasu. Stwierdzano utajenie nagłego drżenia ogona. Myszy nietraktowane reagowały w ciągu 3—4 sekund po ekspozycji na światło lampy. Końcowym momentem ochrony przed bodźcem było 10 sekund. Każdą mysz badano 0,5 i 2 godziny po podaniu morfiny i badanego związku. Morfina ma $MPE_{50} = 3,2-5,6$ mg/kg /podskórnie/.

c) Postępowanie przy zanurzeniu ogona.

Metoda jest modyfikacją prowadzonego w zbiorniku postępowania rozwiniętego 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 lekiem było 5 zwierząt, z których każde służyło samo dla siebie jako kontrolne. Dla ogólnych celów badawczych, nowe środki poddawane badaniu podawano najpierw w dawce 56 mg/kg dootrzewnowo lub podskórnie, w objętości 10 ml/kg. Przed podaniem leku oraz w czasie 0,5 i 2 godzin po podaniu leku każde zwierzę umieszczano w cylindrze. Każdy cylinder miał otwory zapewniające właściwe przewietrzanie i był zamknięty okrągłym tamponem z nylonu, przez który wystawał ogon zwierzęcia. Cylinder ustawiony był w pozycji stojącej a ogon był całkowicie zanurzony w łaźni wodnej o stałej temperaturze 56°C. Końcowym momentem każdej próby było energetyczne drgnięcie lub szarpnięcie ogona sprzężone z reakcją silnika.

W pewnych przypadkach, moment końcowy był mniej gwałtowny po podaniu leku. W celu zapobieżenia niepożądanemu zniszczeniu tkanek, próbę przerywano i ogon zwierzęcia usuwano z łaźni wodnej w ciągu 10 sekund. 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 prowadzone były 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 dokonywano w 24 godzinie, jeżeli pod koniec dnia badań aktywność nadal się utrzymywała. Badania prowadzono przy użyciu stymulowanych chemicznie bodźców bólowych.

Tłumienie działania fenylobenzochiononu, środka wywołującego spazm.

Grupy po 5 myszy gatunku Carworth Farms traktowano wstępnie podskórnie lub doustnie roztworem soli fizjologicznej, morfiną, kodeiną lub badanym związkiem. Dwadzieścia minut (przy podawaniu podskórnym) lub pięćdziesiąt minut (przy podawaniu doustnym) później, każdej grupie wstrzyknięto dootrzewnowo fenylobenzochionon, znany środek drażniący, wywołujący skurcze brzucha. Myszy obserwowano w ciągu 5 minut na występowanie lub brak spazmu, rozpoczynając obserwację 5 minut po wstrzyknięciu środka draż-

niącego. Określano MPE_{50} leku podanego wstępnie jako środek blokujący spazm.

Badania prowadzono przy użyciu stymulowanych naciskiem bodźców bólowych.

Działanie przy postępowaniu Haffnera zaciskania ogona.

Do określania wpływu badanego związku na napastliwy, atak wywołany bodźcem zaciskania ogona stosowano modyfikację postępowania Haffnera, Experimentelle Prüfung Schmerzstillender, Dutch Med. Wschr., 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 Johns 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, i 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.

Badanie „wzdraganie — skok”

Do określenia progu bólu stosowano modyfikację postępowania zwanego 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/ CD. Przed podaniem leku łapy każdego zwierzęcia zanurzano w 20% roztworze glicerol/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 stopniowano według wystąpienia a/ wzdragania b/ pisku i c/ skoku lub ruchu szybkiego cofania się w momencie wstrząsu. Na pojedynczą serię wstrząsów o narastającym natężeniu wystawiano każdego szczura bezpośrednio przed oraz po upływie 0,5, 2, 4 i 24 godzin po podaniu leku.

Wyniki opisanych badań rejestrowano jako procent maksymalnego możliwego działania i określano skrótowo jako % MPE. Wartości % MPE każdej grupy porównywano statystycznie z % MPE standardu i wartościami uzyskanymi dla badań kontrolnych, czyli przed podaniem leku. Wartość % MPE obliczano następująco:

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

Związki o wzorze 1 stosowane jako środki przeciwbólowe do podawania doustnego albo drogą pozajelitową zestawiane są korzystnie w postaci kompozycji. Kompozycje takie zawierają nośniki farmaceutyczny dobrany w zależności od zamie-

rzoney drogi podawania i zasad postępowania leczniczego. Przykładowo, kompozycje mogą mieć postać tabletek, pigulek, proszków lub granulek zawierających takie rozczynniki jak skrobia, cukier mleczny, pewne typy glin etc. Kompozycje można podawać w kapsułkach z domieszką takich samych lub równorzędnych rozczynników. Kompozycje do podawania doustnego mogą mieć postać zawieszin, roztworów, emulsji, syropów lub eliksirów, które mogą zawierać środki zapachowe i barwiące. Dla większości zastosowań, do podawania doustnego preparatów farmaceutycznych zawierających jako substancję leczniczą związki otrzymane sposobem według wynalazku odpowiednie są tabletki lub kapsułki zawierające od około 0,01 do około 100 mg substancji czynnej.

Dawkę leku, najbardziej odpowiednią dla indywidualnego pacjenta, ustala lekarz biorąc pod uwagę wiek, wagę i reakcję chorego, jak również drogę podawania leku. Jednak na ogół, początkowa dawka przeciwbólowa podawana dorosłemu może zawierać się w zakresie od około 0,1 do około 750 mg dziennie, w dawce pojedynczej lub podzielonej. W wielu przypadkach przekraczanie dziennej dawki 100 mg nie jest potrzebne. Odpowiednie dawki doustne zawarte są w zakresie od około 1,0 do około 300 mg/dzień, a dawki korzystne zawarte 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 20 mg/dzień.

Dawka dzienna leku może być podawana jednorazowo lub w kilku porcjach, jak wspomniano poprzednio, które dają łącznie dawkę dzienną, skuteczną w określonym zakresie użyteczności.

Kompozycje farmaceutyczne zawierające jako substancję czynną związki o wzorze 1 mogą być przygotowywane w postaci preparatów stałych lub ciekłych do podawania doustnego lub pozajelitowego. Kapsułki zawierające jako substancję czynną związek o wzorze 1 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 o wzorze 1 wytwarza się przez zestawienie odpowiednich mieszanin leku i standardowych składników używanych do przygotowywania tabletek, takich jak skrobia, środki wiążące i sklejające, w taki sposób, żeby każda tabletki zawierała od 0,10 do 100 mg substancji czynnej.

Zawiesiny i roztwory zawierające związek o wzorze 1, zwłaszcza taki, w którym R_1 we wzorze oznacza grupę hydroksylową, są często przygotowywane bezpośrednio przed użyciem, w celu uniknięcia kłopotów z zachowaniem trwałości zawieszin lub roztworów, na przykład wytrącania się substancji czynnej podczas przechowywania. Kompozycje odpowiednie do takich celów są zwykle preparatami stałymi, które rozcieńcza się w celu wstrzyknięcia.

Stosując opisane poprzednio postępowanie badano aktywność przeciwbólową grupy związków o wzorze 5.

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

Tablica 2

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

Związek o wzorze 5					
A	B	R ₂	R ₃	PBO	RTC
-O-		H	H	3,19	—
—H	▲OH	H	H	1,46	13,4
▲H	—H	H	H	1,24	—
—H	▲OH	—H	▲OH	0,55	2,3
—H	▲OH	▲H	—H	3,22	6,9
—H/ ^c /	▲OH	—H	▲CH ₂ OH	0,054	0,22
—H	▲OH	▲H	—CH ₂ OH	2,81	6,8
—H	▲OH	-O-		1,44	5,6
—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: PBO = 0,25, RTC = 0,7 mg/kg.

Właściwości związków o wzorze 1 polegające na działaniu przeciwwymiotnym określano u nie-
uśpionych, nieunieruchomionych kotów według
postępowania opisanego w Proc., Soc. Exptl. Biol.
and Med., 160, 437—440 /1979/.

Związki o wzorze 1 są substancjami o działa-
niu przeciwwymiotnym przy podaniu doustnym
lub pozajelitowym, przy czym podaje się je ko-
rzystnie w postaci kompozycji. Kompozycje tak-
kie zawierają nośnik farmaceutyczny dobrany w
zależności od zamierzonej drogi podawania i za-
sad postępowania leczniczego. Na przykład, kom-
pozycje mogą mieć postać tabletek, pigułek, pro-
szków lub granulek zawierających takie rozczyn-
niki jak skrobia, cukier mleczny, pewne rodzaje
glin etc. Kompozycje można podawać w kapsuł-
kach z domieszką takich samych lub równorzęd-
nych rozczynników. Kompozycje do podawania do-
ustnego mogą mieć postać zawieszin, dyspersji, roz-
tworów, emulsji, syropów i eliksirów, które mo-
gą zawierać środki zapachowe i barwiące. Dla
większości zastosowań do podawania doustnego
preparatów farmaceutycznych zawierających jako
substancję leczniczą związki o wzorze 1 odpow-
iednie są tabletki zawierające od około 0,01 do
około 100 mg substancji czynnej.

Dawkę leku, najbardziej odpowiednią dla in-
dywidualnego pacjenta, ustala lekarz biorąc pod
uwagę wiek, wagę i reakcję chorego, jak rów-
nież drogę podawania leku. Jednak na ogół po-
czątkowa dawka przeciwwymiotna leku odpowiada
ilości skutecznie zapobiegającej młodościom. Da-
wka taka dla dorosłych może zawierać się w za-
kresie od 0,01 do 500 mg dziennie w dawce po-
jedynczej lub podzielonej. W wielu przypadkach
nie ma potrzeby przekraczania 100 mg dziennie.
Odpowiednie dawki doustne zawarte są w za-
kresie 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 100 mg/dzień,
a dawka korzystna wynosi od około 0,01 do około
20 mg/dzień.

Użyteczność związków o wzorze 1 jako substan-
cji czynnych kompozycji przeciw biegunkom o-
kreślano zmodyfikowaną metodą Neimegeersa i
in., Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van
Bever and Harbans Lal, Eds., 7, 68—73 /1976/. Na
ogół poziomy dawkowania i drogi podawania
związków jako substancji przeciwdziałających bie-
gunkom jest podobne jak w przypadku stosowa-
nia ich jako leków przeciwbólowych.

Kompozycje farmaceutyczne zawierające jako
substancje czynne związki o wzorze 1 mogą być
przygotowywane w postaci preparatów stałych lub
ciekłych do podawania doustnego lub pozajeli-
towego. Kapsułki zawierające związki o wzorze 1
lub o wzorze 1' wytwarza się przez zmieszanie
1 części wagowej leku z 9 częściami wagowymi
takiego rozczynnika jak skrobia lub cukier mlecz-
ny, a następnie przez umieszczenie tej mieszaniny
na zamykanych kapsułkach żelatynowych, w ta-
ki sposób, żeby każda kapsułka zawierała 100
części mieszaniny. Tabletki zawierające substan-
cję czynną wytwarza się przez zestawienie odpow-
5

wiednich mieszanin leku i standardowych skład-
ników używanych do przygotowywania tabletek,
takich jak skrobia, środki wiążące i sklejące,
w taki sposób, żeby każda tabletką zawierała od
0,01 do 100 mg substancji czynnej.

Poza omówionymi zastosowaniami związki wy-
twarzane sposobem według wynalazku wykazują
również aktywność jako substancje uspokajające,
przeciwdziałające drgawkom, moczopędne i jako
substancje łagodzące niepokój lub lęk.

Następujący przykład ilustruje sposób według
wynalazku.

Przykład. Wytwarzanie ketalu 6-etylenowe-
go trans-4a,5,8,8a-czterowodoronaftaleno-2/1H/, 6/
7H/-dionu.

a/ Wytwarzanie ketalu 6-jednoetylenowego 3-
-alfa-fenylotiodziesięciowodoronaftalenodionu-2,6.

Do roztworu 3,08 ml /22 moli/ dwuizopropyl-
aminy w 22 litrach czterowodorofuranu o tempe-
raturze -78°C dodano 8,4 ml /21 mmoli/ 2,5 M
roztworu n-butylo-litu w heksanie. Otrzymany roz-
twór mieszano w ciągu 30 minut w temperaturze
 -78°C . Powoli dodawano roztwór 2,10 g /10
mmoli/ ketalu jednoetylenowego dziesięciowodoro-
naftalenodionu-2,5 w 5 ml czterowodorofuranu i
otrzymany roztwór mieszano w ciągu 30 minut
w temperaturze -78°C i w ciągu 30 minut w
temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny ochł-
dzono do temperatury 0°C i szybko dodano 4,79 g
/22 mole/ dwusiarczku dwufenyłu. Reagujący roz-
twór ogrzano do temperatury pokojowej, miesza-
no w ciągu 1 godziny a następnie zahartowano
dodatkiem 250 ml eteru — 250 ml nasyconego
roztworu chlorku sodu. Wyciąg organiczny suszo-
no siarczanem magnezu i odparowano do postaci
oleju. Surowy olej oczyszczano na kolumnie chro-
matograficznej ze 100 g żelu krzemionkowego e-
luowanego 50% mieszaniną eter-heksan, otrzymu-
jąc 947 mg /krystalizowanego z eteru dwuizoprop-
ylowego/ /30% o/ izomeru 3-alfa tytułowego związ-
ku, o temperaturze topnienia $127-130^{\circ}\text{C}$ /z eteru
dwuizopropylowego/.

Magnetyczny rezonans protonowy PMR / CDCl_3 /:
0,95—2,4 /m/, 2,95 /m/, aksialny metin 1,3 do aksial-
nej siarki/, 3,70 /m/, alfa metin do siarki/, 4,00
/s/, etylenowa grupa ketalowa/ i 7,30 /m/, PhH/.
Jon masowy /m/c/: 318 / M^+ /, 209, 181, 125, 109,
99 i 86.

Widmo w podczerwieni IR / CHCl_3 /: 1706, 1600
i 1582 cm^{-1} .

b/ Wytwarzanie ketalu 6-jednoetylenowego 3-
-alfa-fenylosulfonylo-dziesięciowodoronaftalenodio-
nu-2,6.

Do roztworu 912 mg /2,87 mmola/ ketalu 6-jed-
noetylenowego 3-alfa-fenylotiodziesięciowodorona-
ftalenodionu-2,6 w 50 ml dwuchlorometanu o tem-
peraturze 0°C dodano powoli roztwór 494 mg
/2,87 mmola/ kwasu m-chloronadtlenobenzoesowe-
go w 20 ml dwuchlorometanu. Całość mieszano
w ciągu 2 godzin w temperaturze $0^{\circ}-20^{\circ}\text{C}$ a na-
stępnie dodano do mieszaniny 250 ml eteru —
250 ml 10% siarczku sodu. Wyciąg organiczny
przemyto dwukrotnie 250 ml porcjami nasyconego
roztworu wodorowęglanu sodu, suszono siar-
czanem magnezu i odparowano do postaci oleju.

Surowy olej oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 500 g żelu krzemionkowego eterem, otrzymując 850 mg /87% tytułowego związku w postaci oleistej mieszaniny diastereoizomerów. Magnetyczny rezonans protonowy PMR / CDCl_3 /: 0,9—2,8 /m/, 3,46 /m, alfa-metin do siarki/, 3,92 i 4,00 /m, etylenowa grupa ketalu/ i 7,55 /m, PhH/.

Do zawiesiny 21,9 g /0,547 mola/ wodoru potasu w 200 ml dwumetoksyetanu o temperaturze 0°C dodano 43,2 g /0,277 mola/ fenylosulfonianu metylu. Do otrzymanej mieszaniny dodano kroplami w ciągu 30 minut roztwór 49,6 g /0,236 mola/ ketalu jednoetylenowego dziesięciowodoronaftalenodionu-2,6 w 150 ml dwumetoksyetanu. Całość mieszało w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C a następnie zahartowano przez szybkie dodanie 9 ml /0,5 mola/ wody. Zahartowaną mieszaninę reakcyjną dodano do mieszaniny 150 ml eteru — 150 ml dwuchlorometanu — 125 ml 6 N roztworu HCl — 375 ml nasyconego roztworu chlorku sodu. Warstwę wodną ekstrahowano dalszą porcją 150 ml dwuchlorometanu. Połączono wyciągi organiczne suszono siarczanem magnezu i odparowano do postaci półstałej. W razie potrzeby, produkt może być oczyszczony metodą chromatografii kolumnowej w opisany wyżej sposób. Jednak otrzymany produkt można używać bez oczyszczania w następnym etapie c/.

c/ Wytwarzanie ketalu 6-etylenowego trans-4a,5,8,8a-czterowodoronaftalenodionu-2/1H/6/7H/-dionu.

Surowy produkt otrzymany alternatywną metodą opisaną w części b/ mieszano z 26,8 g /0,268

mola/ węglanu wapnia w 1 litrze toluenu i ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze 110°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, odsączono przez siarczan magnezu i przesącz odparowano w wyparce obrotowej otrzymując olej, który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z 500 g żelu krzemionkowego eluowanego mieszaniną 39% eter-heksan, otrzymując 40 g /81% tytułowego związku o temperaturze topnienia 58—59°C /z eteru dwuizopropylowego/. Widmo w podczerwieni IR / CHCl_3 /: 1681, 1658 /krawędź/ i 1613 cm^{-1} .

Magnetyczny rezonans protonowy PMR /100 MHz, CDCl_3 /: 1,32—2,62 /m/, 4,00 /s, etylenowa grupa ketalu/, 5,97 /dd, J = 10 i 3 Hz, olefina/ i 6,71 /dd, J = 10 i 2 Hz, olefina/.

Jon masowy HRMS /m/e/: 208.1099 /M⁺/; 180, 179, 172, 170, 153 i 99 /100%.

Analiza:

Obliczono dla $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$:

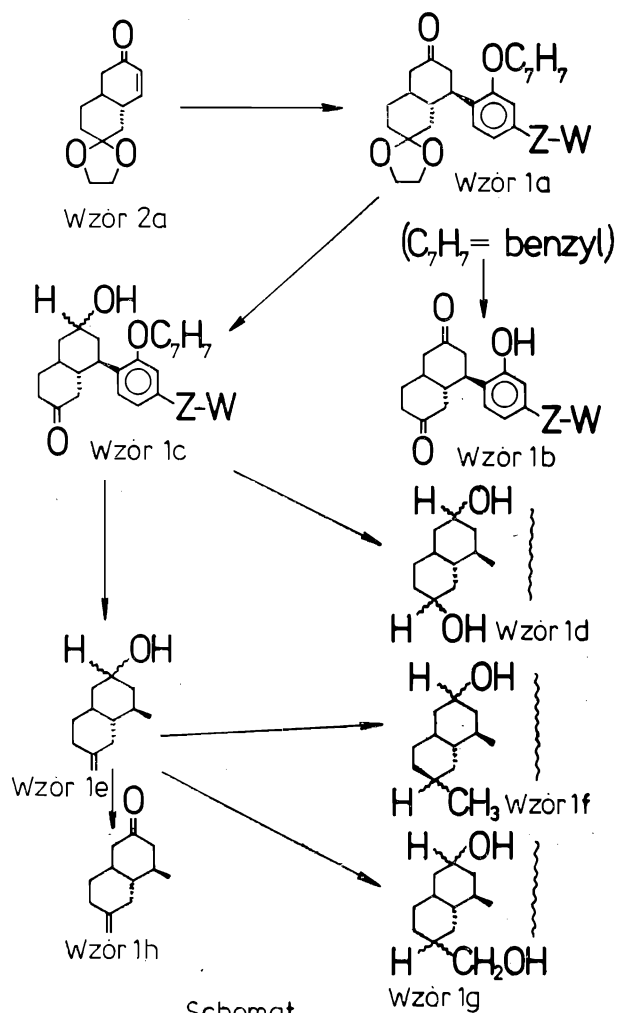
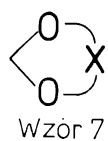
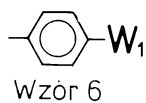
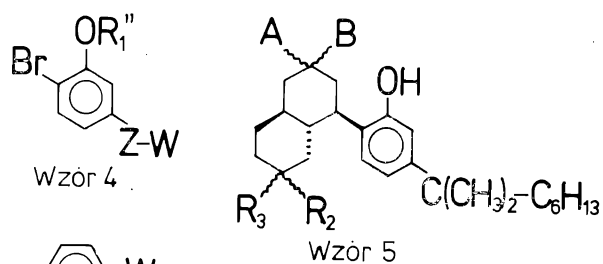
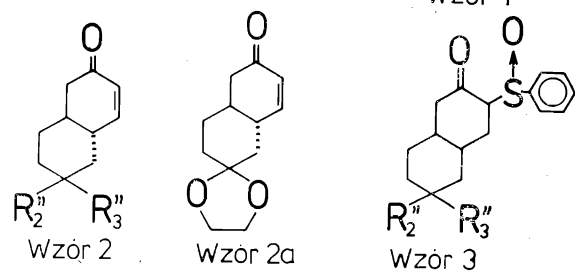
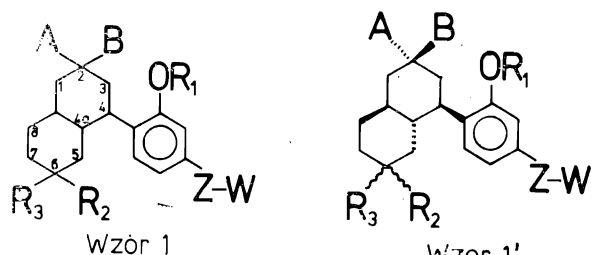
Znaleziono:

C 69,21 H 7,74

C 69,11 H 7,49.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych ketalu naftalenodionów-2,6 o ogólnym wzorze 2, w którym R''_2 i R''_3 razem oznaczają grupę alkileno-dwuoksy o 2—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie traktuje się węglanem wapnia w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji.



Schemat