



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216503
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 49/385

(22) Přihlášeno 13 09 78
(21) (PV 8072-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 09 77
(833102) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 12 81

(45) Vydáno 15 12 84

(72)
Autor vynálezu

HARBERT CHARLES ARMON, WATERFORD, JOHNSON MICHAEL ROSS,
MELVIN LAWRENCE SHERMAN Jr., GALES FERRY, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

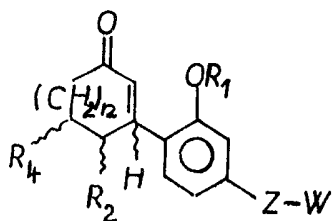
(54) Způsob výroby derivátů 3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanonů

1

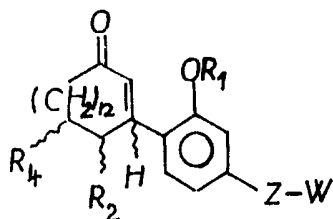
2

Způsob výroby derivátů 3-(2-hydroxy-4-
-subst.fenyl)cykloalkanonů.

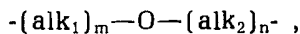
Vynález se týká způsobu výroby derivátů
3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanonů
obecného vzorce



katalytickou hydrogenací sloučeniny obec-
ného vzorce



Vynález se týká způsobu výroby určitých cykloalkanonů s 5 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém kruhu, obsahujících v poloze 3 2-hydroxy-4-(Z-W-substituovanou)fenylovou skupinu, kde Z znamená alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



v němž každý ze symbolů m a n má hodnotu 0 nebo 1 a každý ze symbolů (alk_1) a (alk_2) představuje alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, s tím, že součet atomů uhlíku ve zbytcích $(\text{alk}_1) + (\text{alk}_2)$ není vyšší než 13 a W znamená atom vodíku, fenylovou, chlorfenylovou, fluorfenylovou nebo pyridylovou skupinu, jejich derivátů a meziproductů potřebných k jejich přípravě.

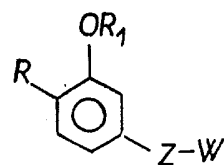
Shora uvedené produkty jsou užitečné jako činidla k ovlivňování centrální nervové soustavy, zejména jako analgetika, trankvilizační činidla, sedativa a prostředky proti stavům úzkosti u savců včetně lidí, nebo/a jako antikonvulsiva, diuretika a antidiarrheální činidla pro savce, včetně lidí.

I když je v současné době k dispozici řada analgetik, pokračuje se stále v hledání nových a lepších prostředků, protože neexistuje činidlo vhodné pro léčbu širokého rozsahu bolestivých stavů, které by současně mělo jen minimální vedlejší účinky. Nejobvykleji používaná látka, již je aspirin, nemá pro léčbu velkých bolestí žádný praktický význam a mimoto je známo, že vykazuje různé nežádoucí vedlejší účinky. Další analgetika, jako d-propoxyfen, kodein a morfin, jsou návyková. Z výše uvedeného jasně vyplývá potřeba lepšího a účinnějšího analgetika.

Americký patentový spis č. 3 576 887 (27. 04. 71) popisuje řadu 1-(1'-hydroxy)alkyl-2-o-hydroxyfenylcyklohexanových a -cyklohexenových derivátů, sloužících jako meziproducty pro přípravu 6,6-dialkyltetrahydro- a hexahydrodibenzo[b,d]pyranů, které je možno použít jako depresiva centrálního nervového systému.

Nyní bylo zjištěno, že určité cykloalkanony, obsahující v poloze 3 2-hydroxy-4-subst-fenylovou skupinu (viz níže uvedený obecný vzorec I), jsou účinné jako činidla k ovlivňování centrálního nervového systému, zejména jako analgetika, trankvilizační činidla, sedativa a prostředky proti stavům úzkosti u savců, včetně lidí, nebo/a jako antikonvulsiva, diuretika a antidiarrheální činidla pro savce, včetně lidí. Vynález rovněž popisuje různé deriváty těchto sloučenin, které jsou vhodné jako dávkovací formy těchto látek, jakož i meziproducty pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, včetně způsobu jejich výroby.

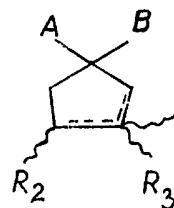
Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



(I)

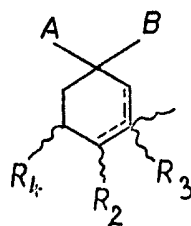
ve kterém

R představuje nasycený nebo nenasycený cykloalkylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující zbytky vzorců I-A, II-A, I-B, II-B, I-C, II-C, I-D a II-D,



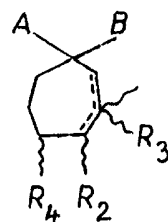
(I-A)

(II-A)



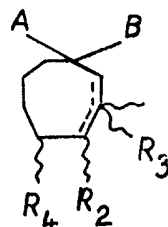
(I-B)

(II-B)



(I-C)

(II-C)



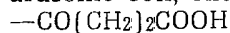
(I-D)

(II-D)

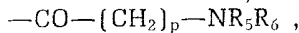
v nichž přerušovaná čára představuje popřípadě přítomnou dvojnou vazbu v některé z naznačených poloh, přičemž v případě přítomnosti dvojné vazby nemůže být přítomen zbytek ve významu symbolu R_3 , a kde

A a B společně (vzorci série II) představují oxoskupinu,

R₁ znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, skupinu $-P(O)(OH)_2$ a její mono- a di-sodné a draselné soli, skupinu



a její sodnou a draselnou sůl, nebo skupinu



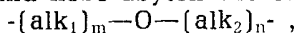
kde p je číslo o hodnotě 1 až 4, symboly R₅ a R₆ buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R₅ a R₆ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh, vybraný ze skupiny zahrnující piperidinový zbytek, pyrrolový zbytek, pyrrolidinový zbytek, morfolinový zbytek a N-alkyl-piperazinový zbytek obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R₃ znamená atom vodíku,

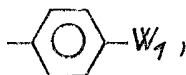
R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z znamená alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde (alk₁) a (alk₂) znamenají vždy alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, s tím, že součet atomů uhlíku ve skupinách (alk₁) plus (alk₂) není vyšší než 13 a m a n mají vždy hodnotu 0 nebo 1, a

W představuje atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde W₁ znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru.

Vynález zahrnuje rovněž farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin obecného vzorce I, které obsahují bazické skupiny, s kyselinami. Jako typické příklady takovýchto sloučenin je možno uvést ty látky, v nichž W představuje pyridylovou skupinu nebo/a OR₁ znamená bazický esterový zbytek. V případě sloučenin obsahujících dvě bazické skupiny jsou pochopitelně možné adiční soli s několika kyselinami. Jako reprezentativní příklady shora zmíněných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami lze uvést soli s minerálními kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, fosfáty a nitráty, soli s organickými kyselinami, jako citráty, acetáty, sulfosalicyláty, tartráty, glykoláty, soli s kyselinou jablečnou, malonáty, maleáty, pamoáty, salicyláty, stearáty, ftaláty, sukcináty, glykonáty, 2-hydroxy-3-naftoáty, lak-

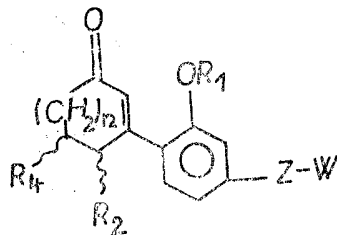
táty, soli s kyselinou mandlovou a methansulfonáty.

Sloučeniny podle vynálezu, které ve vý-
ných vzorců II-A až II-D, v nichž A a B společně tvoří oxoskupinu a R₁ představuje atom vodíku, existují v roztoku v rovnováze se svými hemiketalovými formami. Do rozsahu vynálezu spadají jak keto-formy, tak hemiketalové formy takovýchto sloučenin obecného vzorce I.

U sloučenin podle vynálezu se dává přednost trans-uspořádání substituentů v polohách 3 a 4, protože takovéto sloučeniny vykazují kvantitativně vyšší biologickou účinnost.

Pro zjednodušení označují shora uvedené vzorce racemické sloučeniny, je však třeba zdůraznit, že pod těmito vzorci se míní i racemické směsi příslušných sloučenin, směsi diastereomerů, jakož i čisté enantiomery a diastereomery. Upotřebitelnost racemických směsí, směsí diastereomerů, jakož i čistých enantiomerů a diastereomerů je dána jejich biologickou účinností, zjišťovanou níže popsanými postupy.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují katalytickou hydrogenací sloučenin obecného vzorce



ve kterém

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3, a

R₁, R₂, R₄, Z a W mají shora uvedený význam.

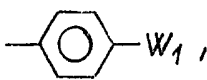
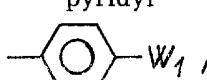
Vhodnými katalyzátory pro tuto hydrogenaci jsou paládium nebo platina, s výhodou na uhlí jako nosiči. Tak je možno použít například 5% paládium na uhlí jako katalyzátor. Hydrogenace se provádí za běžných podmínek, například při teplotě místnosti. Může být užitečné provádět reakci v přítomnosti vody, například v 50% vodném methanolu, popřípadě v přítomnosti báze, jako hydrogenuhlíčitanu sodného.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu je možno získat způsobem popsaným v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 216 502 nebo 216 504.

Vzhledem ke své vyšší biologické účinnosti oproti ostatním zde popsaným sloučeninám jsou výhodné ty látky, v nichž R znamená některou ze skupin shora uvedeného vzorce II-A až II-D, R₂ představuje atom vodíku nebo shora definovanou alky-

lovou skupinu, R_1 znamená atom vodíku nebo shora definovanou alkanoylovou skupinu, R_4 představuje atom vodíku nebo shora

definovanou alkylovou skupinu a Z a W mají následující význam:

Z	m	n	W
alkylenová skupina s 8 až 11 atomy uhlíku	—	—	vodík
alkylenová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku	—	—	 pyridyl
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$	0	1	 pyridyl
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$	0	1	vodík

Zvlášť výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, zejména pak nasycenými cykloalkylderiváty obecného vzorce I jsou ty shora zmíněné výhodné sloučeniny, v nichž

R_1 znamená atom vodíku,

Z představuje skupinu $-C(CH_3)_2(CH_2)_6$ a W znamená atom vodíku,

Z představuje alkylenovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku a W znamená fenylovou skupinu,

Z představuje $-O$ -alkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a W znamená atom vodíku,

Z představuje $-O$ -alkylenovou skupinu se 4 až 5 atomy uhlíku a W znamená fenylovou skupinu,

A představuje atom vodíku a B znamená hydroxyskupinu (cis- a trans-formy),

A a B společně tvoří oxoskupinu,

R_2 představuje atom vodíku, methylovou, propylovou nebo propenylovou skupinu, a

R_4 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Pokud jde o analgetickou účinnost, jsou zvlášť výhodnými látkami ze skupiny shora uvedených výhodných sloučenin ty sloučeniny, v nichž R_2 znamená methylovou, propylovou nebo propenylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku.

Analgetické vlastnosti sloučenin podle vynálezu se zjišťují níže popsányými testy za použití dráždivých podnětů.

Testy za použití tepelných dráždivých podnětů

a) Test analgetické účinnosti na myši na horké desce

Používá se modifikace postupu, který popsali Woolfe a MacDonald [J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300—307 (1944)]. Pokusné myši se umístí na hliníkovou desku o tloušťce 0,3 cm, která se řízeným způsobem zahřívá, takže dochází k dráždění tlapek myši teplem. Pod hliníkovou deskou je infračervený zářič o příkonu 250 W. Činnost zářiče reguluje tepelný regulátor, spojený s termistory na povrchu desky, tak, že se teplota desky udržuje na konstantní hodnotě

57 °C. Každá pokusná myš se vloží do skleněného válce (průměr 16,5 cm), usazeného na horké desce, a v okamžiku, kdy se tlapka zvířete dotkne desky, se začne odečítat čas. Pokusné myši se pozorují za 0,5 a 2 hodiny po podání testované sloučeniny k zjištění prvních škubavých pohybů jedné nebo obou zadních tlapek nebo po dobu 10 sekund v případě, že k těmto pohybům nedojde. Morfin má při tomto testu hodnotu $MPE_{50} = 4$ až 5,6 mg/kg (subkutánní podání).

b) Test analgetické účinnosti na myších, při němž zvířata prudkým pohybem odstraňují ocas z místa tepelného dráždění

Tento test je modifikací postupu, který popsali D'Amour a Smith [J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, 74—79 (1941)], a používá se při něm tepelného dráždění ocasu myši o různé intenzitě. Každá myš se umístí do posuvného kovového válce tak, že její ocas jedním koncem válce vyčnívá. Válec je uspořádán tak, že vyčnívající ocas zvířete je ve vodorovné poloze nad zakrytým tepelným zářičem. Na počátku testu se ze zářiče odstraní hliníková clona a paprsek světla se štěrbínou a ohniskem usměrní na konec ocasu zvířete. Současně se uvedou do chodu hodiny. Zjišťuje se prodloužení doby potřebné k tomu, aby myš škubnutím ocasu reagovala na tepelné dráždění. Neošetřené myši obvykle reagují na tepelné dráždění za 3 až 4 sekundy. Koncový bod ochrany poskytované testovanou látkou činí 10 sekund. Každá myš se testuje za 0,5 až 2 hodiny po podání morfinu nebo testované sloučeniny. Morfin má hodnotu $MPE_{50} = 3,2$ až 5,6 mg/kg (subkutánní podání).

c) Test na myších s ponořeným ocasem

Použitá metoda je modifikací postupu, který vyvinuli Benbasset a spol. [Arch. int. Pharmacodyn. 122, 434 (1959)]. Samci bílých myši (kmen Charles River CD-1, hmotnost 19 až 21 g) se zvážají a opatří se identi-

fikačními značkami. Každá látka se testuje na skupině vždy 5 zvířat, přičemž každé zvíře slouží jako vlastní kontrola. Pro obecné zjištění účinnosti se nová testovaná látka nejprve aplikuje intraperitoneálně nebo subkutánně v dávce 56 mg/kg, podávané v objemu 10 ml/kg. Před podáním účinné látky a za 0,5 a 2 hodiny po podání účinné látky se každé zvíře vloží do válce opatřeného otvory umožňujícími přiměřené větrání a uzavřeného kruhovým nylonovým uzávěrem, jímž ocas zvířete vyčnívá z válce ven. Válec se udržuje ve svislé poloze, přičemž vyčnívající ocas zvířete je úplně ponořen do vodní lázně, zahříván na konstantní teplotu 56 °C. Pokus vždy končí energickým šknutím nebo vytažením ocasu, spojeným s motorickou odezvou. V některých případech může být po podání testované látky tento jev méně energický. Aby se předešlo nežádoucím poškozením tkáně, ukončí se pokus a ocas zvířete se z lázně vyjme po 10 sekundách. Doba latence odpovědi se zaznamenává v sekundách se zaokrouhlením na 0,5 sekundy. Souběžně se provádí test po aplikaci pouze nosného prostředí a standardu o známé účinnosti. Jestliže účinnost testované látky během 2 hodin po podání účinné látky neklesne na základní hodnotu, zjišťuje se doba latence odpovědi za 4 a 6 hodin po podání. Jestliže na konci dne, kdy se provádí test, vykazuje testovaná sloučenina ještě účinnost, provede se finální měření za 24 hodin po podání.

Test za použití chemických dráždivých podnětů

Potlačení bolestivých křečí (svíjení), vyvolaných fenylobenzochinonem

Skupiny vždy 5 myší (Carworth Farms CF-1) se premedikují subkutánním nebo orálním podáním solného roztoku, morfinu, kodeinu nebo testované sloučeniny. Za 20 minut (v případě subkutánního podání) nebo za 50 minut (v případě orálního podání) se pak všem skupinám pokusných zvířat intraperitoneální injekcí aplikuje fenylobenzochinon, o němž je známo, že vyvolává abdominální kontrakce. Za 5 minut po injekci této látky se myši po dobu 5 minut pozorují a zjišťuje se, zda u nich dochází nebo nedochází k bolestivým křečím. Stanovují se hodnoty MPE₅₀ pro jednotlivé testované látky, při jejichž předběžném podání se zabráni bolestivým křečím.

Testy za použití tlakových dráždivých podnětů

Účinnost při Haffnerově testu (svírání ocasu)

K zjištění účinnosti testované sloučeniny na agresivní odpověď vyvolanou sevřením ocasu se používá modifikace postupu, který

popsal Haffner (Experimentelle Prüfung Schmerzstillender. Deutsch. Med. Wschr., 55, 731 — 732 [1929]).

K testu se používají samci bílých krys (50 — 60 g) kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před podáním testované látky a znovu za 0,5, 1, 2 a 3 hodiny po podání účinné látky se kořen ocasu krysy sevře svorkou (John-Hopkins, 6,35 cm „bulldog“ clamp). Konečným bodem každého pokusu je vyslovené útočné chování a kousání směřující k nástroji vyvolávajícímu bolestivý podnět, přičemž se zaznamenává doba latence této odpovědi v sekundách. Pokud nedojde k útoku během 30 sekund, svorka se sejme a doba latence odpovědi se zaznamená jako 30 sekund. Morfin je při tomto testu účinný při intraperitoneálním podání v dávce 17,8 mg/kg.

Testy za použití elektrických dráždivých podnětů

Test, při němž pokusná zvířata odskakují z místa elektrického dráždivého podnětu

K zjištění prahu bolestivosti se používá modifikace postupu, který popsali Tenen [Psychopharmacologia, 12, str. 278 až 285 (1968)]. K testu se používají samci bílých krys (175 — 200 g) kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před podáním testované látky se tlapy všech krys ponoří do 20% roztoku glycerinu v solném roztoku. Zvířata se pak vnesou do klece a do jejich tlapek se ve třicetisekundových intervalech dávají jednosekundové elektrické šoky při zvyšující se intenzitě proudu. Tyto vzrůstající intenzity jsou 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 a 3,04 mA. V chování každého zvířete se zaznamenává, zda při elektrickém šoku dochází

- a) k odskoku vzad,
- b) k pištění nebo/a
- c) k výskoku nebo rychlému pohybu vpřed.

Každé kryse se těsně před podáním testované látky a za 0,5, 2, 4 a 24 hodiny po podání testované látky dává jedna série šoků při stoupající intenzitě proudu.

Výsledky shora uvedených testů se zaznamenávají jako maximální možný účinek v % (% MPE). Hodnoty % MPE pro každou skupinu se statisticky porovnávají s hodnotami % MPE pro standard a s kontrolními hodnotami zjištěnými před podáním účinné látky. Hodnoty % MPE se vypočítávají podle následujícího vzorce:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{naměřený čas} - \text{kontrolní čas}}{\text{čas přerušení} - \text{kontrolní čas}} \times 100$$

Jestliže se sloučeniny podle vynálezu podávají orálně nebo parenterálně jako anal-

getika, aplikují se účelně ve formě prostředků, které obsahují farmaceutický nosič vybraný na základě zvoleného způsobu aplikace a s přihlédnutím k standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno popisované sloučeniny aplikovat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících jako nosné látky například škrob, mléčný cukr, určité druhy hlinek apod. Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat rovněž v kapslích, v nichž jsou obsaženy ve směsích s týmiž nebo s ekvivalentními nosiči. Popisované sloučeniny lze rovněž podávat ve formě suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů k orální aplikaci, kteréžto lékové formy mohou obsahovat chuťové přísady a barviva. Pro většinu orálních aplikací terapeutických činidel podle vynálezu jsou vhodné tablety nebo kapsle obsahující zhruba od 0,01 do 100 mg účinné látky.

Nejvhodnější dávkování pro příslušného pacienta, které se bude měnit v závislosti na věku tohoto pacienta, na jeho hmotnosti a odezvě a na způsobu podání, určí ošetřující lékař. Obecně je však možno říci, že počáteční analgeticky účinná dávka pro dospělé pacienty se může pohybovat zhruba od 0,1 do 750 mg/den, přičemž je možno podat tuto celkovou dávku jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V četných případech není nutno překročit denní dávku 100 mg. Vhodné rozmezí dávek při orálním podání se pohybuje zhruba od 1,0 do 300 mg/den, výhodné rozmezí pak zhruba od 1,0 do 50 mg/den. Vhodné rozmezí dávek při parenterálním podání se pohybuje zhruba od 0,1 do 100 mg/den, výhodně v rozmezí pak zhruba od 0,1 do 20 mg/den.

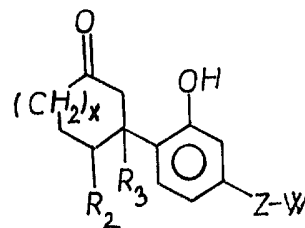
Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky zahrnující jednotkové dávkovací formy, vhodné pro použití shora popsaných sloučenin jako analgetik a pro jejich níže popsané aplikace. Tyto lékové formy mohou být upraveny jako jednorázové nebo vícenásobné dávky, jak je uvedeno výše, aby se mohlo dosáti denní dávky účinné při tom kterém použití.

Sloučeniny podle vynálezu je k aplikacím možno upravovat na pevné nebo kapalné prostředky k orálnímu nebo parenterálnímu podání. Kapsle obsahující účinné látky podle vynálezu je možno připravovat tak, že

se 1 hmotnostní díl účinné látky smísí s 9 díly nosné látky, jako škrobu nebo mléčného cukru, a směs se pak plní zasouvací želatinové kapsle tak, aby každá kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety obsahující shora popsané sloučeniny jako účinné látky se připravují za použití vhodných směsí účinné látky a standardních nosných a pomocných látek používaných k přípravě tablet, jako jsou škrob, pojidla a kluzné látky, a to tak, aby každá tableta obsahovala od 0,10 do 100 mg účinné látky.

Suspenze a roztoky sloučenin podle vynálezu, zejména pak těch, v nich, R_1 znamená vodík, se často připravují těsně před použitím, aby se předešlo problémům spojeným se stabilitou suspenze nebo roztoku účinné látky při skladování (například srážení účinné látky).

Pomocí shora popsaných postupů byla zjištěna analgetická účinnost několika sloučenin podle vynálezu. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



Pro jednotlivé testy se v tabulce používají následující zkratky:

- FBCH = bolestivé křeče způsobené fenylbenzochinonem,
- DO = dráždění ocasu teplem,
- HD = horká deska,
- SO = svírání ocasu (Haffner),
- OD = odskok při elektrickém šoku.

V tabulce jsou uvedeny hodnoty ED_{50} (je-li uvedeno jen jedno číslo). Číselný údaj následovaný druhým číslem v závorkách se týká ochrany v % při dané dávce. Hodnota 31 (56) tedy znamená, že dávka testované látky 56 mg/kg tělesné hmotnosti způsobuje 31% ochranu.

x	R ₂	R ₃	Z	W	FBCH	HD	DO	OD	SO
1	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	4,5		15,3		
1	H	CH ₃	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	31 {56}				
1(a)	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	20 {56}				
1	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₅	C ₆ H ₅	≥ 56				
1	H	(b)	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	20 {56}				
2	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	2,15	33 {10}	58 {10}	10,8	4,4
0	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	15 {56}				
1	H	H	O	H	32 {56}				
1(c)	H	H	O	H	43 {56}				
1	cis-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,51				

Legenda:

{a} = benzylether fenolické hydroxylové skupiny,

{b} = Δ²-analog,

{c} = methylketalový derivát.

Diuretickou účinnost sloučenin podle vynálezu dokládá test prováděný postupem, který popsali Lipschitz a spol. [J. Pharmacol., 197, 97 (1943)], za použití krysy jako pokusných zvířat. Rozmezí dávek při tomto používání odpovídá dávkování uvedenému výše u popisu použití sloučenin podle vynálezu jako analgetik.

Antidiarrheální účinnost se zjišťuje za použití modifikace postupu, který popsali Neimegeers a spol. [Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van Bever and Harbans Lal, Edr., 7, 68 — 73 (1976)]. Krysy kmene Charles River CD-1 (170 až 200 g) se 18 hodin před zahájením testu umístí do společných klecí. Před podáním ricinového oleje se zvířata nechají přes noc hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody. Testovaná látka se aplikuje subkutánně nebo orálně v konstantním objemu 5 ml/kg tělesné hmotnosti, a to ve směsi 5 % ethanolu, 5 % emulgátoru na bázi polyoxyethylovaného rostlinného oleje a 90 % solného roztoku, a po jedné hodině se pak orálně podá provokující dávka (1 ml) ricinového oleje. Zvířata se umístí do malých individuálních klecí (20,5 × 16 × 21 cm) se zavěšenými drátěnými podlážkami. Pod drátěnou podlážku se položí pruh lepenky a za 1 hodinu po podání ricinového oleje se zjišťuje, zda došlo nebo nedošlo k průjmu. Pro všechny testy prováděné v průběhu 1 dne vždy slouží jako kontrola skupina zvířat, jimž bylo podáno pouze nosné prostředí a ricinový olej. Výsledky se zaznamenávají jako počet zvířat chráněných před průjmem po dobu 1 hodiny od podání ricinového oleje. Obecně je možno říci, že dávky při použití popisovaných sloučenin jako antidiarrheálních činidel odpovídají dávkám používaným při aplikaci těchto sloučenin jako analgetik.

Trankvilizační účinnost sloučenin podle vynálezu se stanovuje tak, že se testované sloučeniny orálně podávají krysám v dávkách zhruba od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti a pozoruje se následující pokles spontánní motorické aktivity. Denní dávka pro savce se pohybuje zhruba od 0,01 do 100 mg.

Antikonvulsivní účinnost se zjišťuje tak, že se testovaná sloučenina subkutánně podá samcům myši (Charles River) o hmotnosti 14 až 23 g v nosném prostředí stejného typu, jako se používá při testu diarrheální účinnosti. Pokusy se provádějí na skupinách vždy 5 myši. Den před prováděním testu se myši nechají přes noc hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody. Testovaná sloučenina se aplikuje v objemu 10 ml/kg za použití podkožní stříkačky č. 25. Za 1 hodinu po podání testované látky se zvířatům transkorneálně dá elektrokonvulsivní šok proudem 50 mA (60 Hz). Souběžně se provádí kontrolní pokus, při němž se myším podá pouze nosné prostředí. Elektrokonvulsivní šok vyvolá u všech kontrolních myši tonické křeče natahovače s dobou latence 1,5 až 3

sekundy. Testovaná látka se pokládá za účinnou v případě, že u ošetřené myši po dobu 10 sekund po aplikaci elektrokonvulsivního šoku nedojde k žádným tonickým křečím natahovače.

Účinnost proti stavům úzkosti se zjišťuje obdobným způsobem jako účinnost antikonvulsivní, s tím, že se jako činidlo vyvolávající křeče použije pentylentetrazol, podaný intraperitoneálně v dávce 120 mg/kg. Podání této látky vyvolá během méně než 1 minuty klonické křeče u více než 95 % kontrolních myši. Testovaná látka se pokládá za účinnou v případě, že doba latence křečí se při premedikaci touto látkou nejméně zdvojnásobí.

Sedativní/depresivní účinnost se stanovuje tak, že se skupinám vždy 6 myši subkutánně podají různé dávky testované sloučeniny. Za 30 a 60 minut po aplikaci se myši na 1 minutu umístí na otáčející se tyč a hodnotí se jejich schopnost udržet se na této tyči. Neschopnost ošetřené myši udržet se na otáčející se tyči svědčí o sedativní/depresivní účinnosti testované látky.

Vynález ilustrují následující příklady provedením, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

cis-3-[2-Benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-fenyl]-5-methylcyklohexanon

Směs 1,00 g (2,39 mmol) 5-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-methyl-2-cyklohexen-1-onu a 500 mg 5% paládía na uhlí obsahujícím 50 % vody se 1 hodinu míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,1 MPa. Po přidání dalších 500 mg katalyzátoru se v míchání pokračuje ještě 30 minut, načež se přidá třetí podíl 500 mg katalyzátoru a směs se míchá ještě 13 minut. Reakční směs se zfiltruje přes hydrogenuhlíčan sodný a síran hořečnatý a filtrát se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 140 g silikagelu za použití petrol-etheru s 10 % ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 323 mg (32 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum (m/e): 420 (M⁺), 402, 363, 335 a 91;

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,86 (multiplet, terminální methyl),
1,28 (singlet, geminální dimethyl),
4,06 (methyl na Cs),
3,40 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,16 (singlet, methylen benzylového zbytku),
6,95 (dublet, J = 2 Hz, proton arylového zbytku),

6,95 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a 2 Hz, proton arylového zbytku),
7,43 (singlet, protony fenylového zbytku).

Příklad 2

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-5-methylcyklohexanon

Směs 2,83 g (6,77 mmol) 5-[2-benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-methyl-2-cyklohexen-1-onu, 1,5 g 5% paládia na uhlí obsahujícím 50 % vody a 2,8 g hydrogen-uhličitanu sodného se ve 30 ml methanolu 45 minut míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,1 MPa. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v etheru, roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Krystalizací odparku z pentanu se získá 1,15 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu. Produkt taje při 95 až 98 °C.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,87 (multiplet, terminální methyl),
1,1 (methyl na C5),
1,28 (singlet, geminální dimethyl),
3,25 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,62 (singlet, hydroxylová skupina),
6,85 (multiplet, proton arylového zbytku),
7,10 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $C_{22}H_{34}O_2$

vypočteno:

79,95 % C, 10,37 % H,
nalezeno:
80,22 % C, 10,28 % H.

Analogickým postupem jako výše se z příslušných výchozích látek připraví následující sloučeniny:

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-5-ethylcyklohexanon

Produkt se připraví ve výtěžku 1,34 g (60 %) z 2,83 g (6,55 mmol) 5-[2-benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-ethyl-2-cyklohexen-1-onu.

Teplota tání: 106 až 107 °C.

IČ (chloroform): 3597, 3333, 1709, 1626 a 1585 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e): 344 (M^+), 326, 315, 297, 273 a 259.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,83 (multiplet, terminální methyl),

0,95 (triplet, $J = 7$ Hz, methyl),
1,25 (singlet, geminální dimethyl),
3,25 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,98 (singlet, hydroxylová skupina),
6,90 (multiplet, proton arylového zbytku),
7,16 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $C_{23}H_{36}O_2$

vypočteno:

80,18 % C, 10,53 % H,
nalezeno:
80,27 % C, 10,39 % H.

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-5-propylcyklohexanon

Produkt se připraví ve výtěžku 1,66 g (61 %) z 3,40 g (7,62 mmol) 5-[2-benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-propyl-2-cyklohexen-1-onu.

Teplota tání: 86,5 až 90,5 °C.

IČ (chloroform): 3533, 3289, 1700, 1618 a 1577 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e): 358 (M^+), 340, 315, 297 a 273.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,90 (multiplet, terminální methyly),
1,22 (singlet, geminální dimethyl),
3,25 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,95 (singlet, hydroxylová skupina),
6,85 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,14 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $C_{24}H_{38}O_2$

vypočteno:

80,39 % C, 10,68 % H,
nalezeno:
80,16 % C, 10,57 % H.

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-5-hexylcyklohexanon

Produkt se připraví ve výtěžku 3,06 g (93 %) ze 4,00 g (8,2 mmol) 5-[2-benzoyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-3-hexyl-2-cyklohexen-1-onu.

Teplota tání: 84 až 85 °C (z pentanu).

IČ (chloroform): 3571, 3333, 1703, 1623 a 1582 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e): 400 (M^+), 382 a 315.

PMR [deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ]:

0,90 (multiplet, terminální methyly),
1,21 (singlet, geminální dimethyl),
3,20 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
5,80 (singlet, hydroxylová skupina,
6,85 (multiplet, proton arylového zbytku) a
7,10 (dublet, $J = 8$ Hz).

Analýza: pro $C_{27}H_{40}O_2$

vypočteno:

80,94 % C, 11,07 % H,

nalezeno:

80,97 % C, 10,94 % H.

Příklad 3

cis-3-[4-(1,1-Dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-cis-4-methylcyklohexanon a

cis-3-[4-(1,1-dimethylheptyl)-2-hydroxy-fenyl]-4-methylcyklohexanon

Směs 3-[2-benzyloxy-4-(1,1-dimethylheptyl)fenyl]-4-methylcyklohex-2-enonu a 391 miligramů 5% paládia na uhlí obsahujícím 50 % vody se v 15 ml methanolu míchá ve vodíkové atmosféře za tlaku 0,1 MPa až do odeznění pohlcování vodíku. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu za použití ethylacetátu a filtrát se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci 200 g silikagelu za použití 50% etheru v hexanu jako elučního činidla. Ze sloupce se postupně vymyje 758 mg směsi ketonů a 820 mg (53 proc.) alkoholu uvedeného v názvu, který krystaluje z cyklohexanu. Směs ketonů se dále čistí preparativní chromatografií na pěti deskách s tenkou vrstvou silikagelu (20 cm $\times$ 20 cm $\times$ 2 mm), které se čtyřikrát vyvíjejí v dichlormethanu. Získá se 112 mg (7,2 %) olejovitého ketonu uvedeného v názvu.

Alkohol uvedený v názvu

Teplota tání: 134 až 135 °C.

IČ [chloroform]: 3623, 3333, 1626 a 1585 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e): 332 (M^+), 314, 247 a 229.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,69 (dublet, $J = 7$ Hz, methyl na C_4),
0,85 (multiplet, terminální methyl),
1,26 (singlet, geminální dimethyl),
3,2 (multiplet, methinové seskupení benzylového zbytku),
3,8 (multiplet, methinové seskupení karbinolového zbytku),
5,05 (singlet, hydroxylová skupina) a
6,7 až 7,1 (multiplet, proton arylového zbytku).

Analýza: pro $C_{22}H_{36}O_2$

vypočteno:

79,46 % C, 10,92 % H,

nalezeno:

79,40 % C, 10,72 % H.

Keton uvedený v názvu

IČ (deuteriochloroform): 3623, 3390, 1634 a 1582 cm^{-1} .

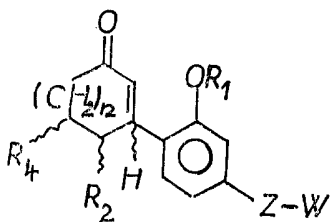
Hmotnostní spektrum (m/e): 330 (M^+), 315, 312, 288, 273, 271 a 245.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, terminální methyl),
0,88 (dublet, $J = 7$ Hz, methyl na C_4),
1,26 (singlet, geminální dimethyl) a
6,83 (singlet, všechny protony arylového zbytku).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 3-(2-hydroxy-4-subst.fenyl)cykloalkanonů obecného vzorce



ve kterém

R_1 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylovou

skupinu, skupinu $-P(O)(OH)_2$ a její mono- a di-sodné a draselné soli, skupinu

$-CO(CH_2)_2COOH$

a její sodnou a draselnou sůl, nebo skupinu

$-CO-(CH_2)_p-NR_5R_6$,

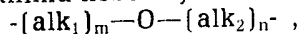
kde p je číslo o hodnotě 1 až 4, symboly R_5 a R_6 buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R_5 a R_6 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh, vybraný ze skupiny zahrnující piperidinový zbytek, pyrrolový zbytek, pyrrolidinový zbytek, morfolinový zbytek a

N-alkylpiperazinový zbytek obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

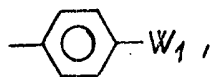
R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



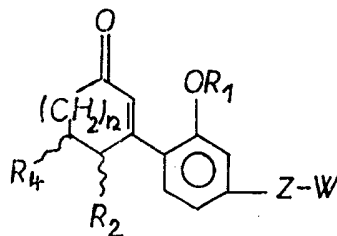
kde (alk_1) a (alk_2) znamenají vždy alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, s tím, že součet atomů uhlíku ve skupinách $(alk_1) + (alk_2)$ není vyšší než 13 a m a n mají vždy hodnotu 0 nebo 1,

W znamená atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde W_1 znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru, a

n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3, s tím, že má-li n hodnotu 0, představuje R_4 atom vodíku, vyznačující se tím, že se katalyticky hydrogenuje sloučenina obecného vzorce



ve kterém

R_1 , R_2 , R_4 , Z , W a n mají shora uvedený význam.