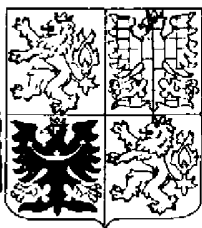


(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 06.07.93
(32) 08.07.92
(31) 92MI/1659
(33) IT
(40) 14.02.96

(21) 22-95

(13) A3

6(51)

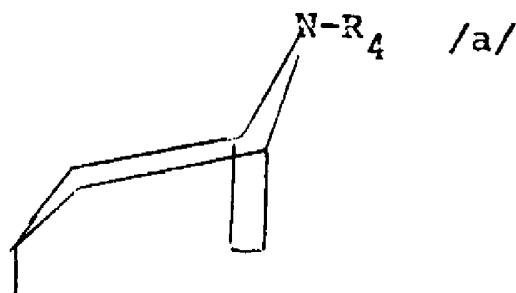
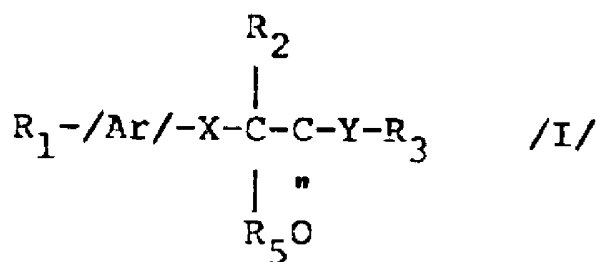
C 07 D 451/10
C 07 D 451/04
A 61 K 31/46

(71) FIDIA S. p. A., Abano Terme, IT;

(72) Bartolini Alessandro, Montevarchi, IT;
Ghelardini Carla, Pistoia, IT;
Giotti Alberto, Fucecchio, IT;
Gualtieri Fulvio, Scandicci, IT;
Scapecchi Serena, Sesto Fiorentino, IT;
Toffano Gino, Montegrotto Terme, IT;

(54) Nové analgetické a nootropní léčiva

(57) Jsou popsány sloučeniny obecného vzorce I, kde Ar=fenyl nebo beta-naftyl, R₁= jeden nebo více substituentů fenylového nebo beta-naftylového jádra, výhodně v para poloze a vybrané ze skupiny, zahrnující H, CH₃, CH₂-CH-/CH₃/2, O-CH₃, Cl, F, Br, CF₃, NH₂, S-CH₃, CN, NO₂, R₂=H, CH₃, C₂H₅, CH-/CH₃/2, R₃=a/, kde R₄=H, CH₃, C₂H₅, CH-/CH₃/2, R₅=H, CH₃, X= nepřítomen, O, S, NH, NCH₃, Y=O, NH, jak v racemické formě tak v isomerních enantiomerních formách, jejich přípravy a farmaceutické prostředky s analgetickým a nootropním účinkem na jejich bázi.



Nové analgetické a hypnotické láčivá

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nové třídy sloučenin, zahrnující deriváty α -feryl, α -feroxy, α -feryltio, α -feryl-amino substituovaných alkanových kyselin, které se vyznačují přítomností vazby tropanylskupiny ke karboxylu esterovou nebo amidickou vazbou.

Nárcikovaná sloučeniny vyvolávají hypnotické efekty /tj. usnadňují učení a spouštějí paměť/ jakož i analgetický účinek. Proto jsou vhodná pro léčbu kognitivních deficitů a různých typů bolesti u lidí.

Posuvnější stav techniky

Cholinergně zprostředkovaná centrální neurotransmise má mnoho důležitých funkcí; zejména hraje hlavní roli v kognitivních procesech /učení a paměť/ a centrální volní oblasti. Role cholinergního systému v kognitivních procesech je dobře dokumentována vědeckou literaturou: postačující je uvést články Bartosa a spol. ve Science 217, 408-417/1982/.

Role cholinergního systému v poznávací oblasti je dále dokumentována /Maris a spol., J.Pharmac.Exp.Tox., 16, 17-22/1986/; Bartolini a spol., Br. J.Pharmacol., 12, 711-721 /1987/; Bartolini a spol., Br. J.Pharmacol., 105, 77-82/1992//. Nicméně pokusné výsledky nejsou příliš přesvědčivé.

Bylo by proto zájmem výh. být použito specifických láčiv, schopných přiklonění baricv krev-nocet jak pro zvýšení paměťových procesů tak pro snižení bolesti. Nicméně došlo takové láčiv nikdy použito pro jejich neúčinnost vedlejší účinky jak centrálního /únavy atd./ tak periferního účinku /bradykardie, diuretika, křeče, zvracení atd./.

Výsledky z poslední doby /Bartolini a spol., Br.J.Pharmac., 92, 711-721 /1997/, Bartolini a spol., FEBS Suppl. IV 99 /1998/, Qualtieri a spol., FEBS Suppl. IV 99/1998/, Chelardini a spol., Br.J.Pharmacol., 101, 49-54/1998//, poskytují zřejmé doklady o tom, že působení centrálního cholinergního systému může být v laboratorních zvířat zlepšeno bez vyvolání fyziologicky neprognovaných aktivací uvnitřního systému. Práh bolesti byl zvýšen a paměťové procesy byly zlepšeny bez nežádoucích vedlejších účinků.

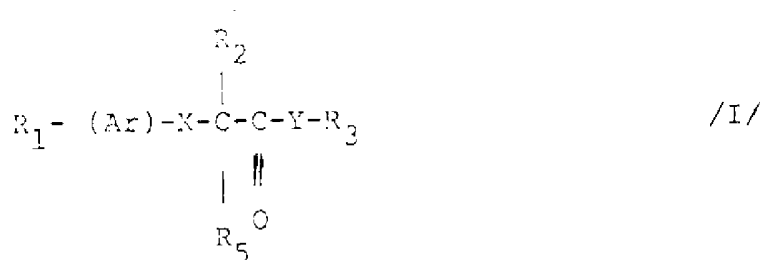
Tyto výsledky byly získány v léčiv, potlačujících fyziologický mechanismus vzájemného působení cholinergního synaptického autoreceptoru a blokádou dalších inhibičních presynaptických heteroreceptorů umístěných na samotné cholinergní synapsi. Naměřitelní, selektivní antagonisté presynaptických autoreceptorů obecně známých, které byly použity při dosažení některých z výše uvedených výsledků, jsou neschopny překonat bariéru krev-mozek a proto není účinný intracerebroventrikulární systém /ABTX-110, Vetrovecina, 1998-741, 3M133/. Naopak, jiné molekuly, schopné překonat bariéru krev-mozek /jako jsou například některé lokální anestetika: prokain, lidokain, bupivakain, některé antiarytmická činidla: mexyletin, tocainid, prokainamid a atropin, používané ve velmi nízké dávce/, které také antagonizují presynaptický muskarinový autoreceptor a jsou také selektivní jako i málo účinné.

Souhrnně poskytují výše uvedená studie základ pro objev mechanismu, umožňujícího snížení funkce cholinergního systému farmakologickými prostředky, bez nežádoucích vedlejších účinků.

Podstatná výsledka

Objektem příslušného vynálezu je syntéza nových chemických sloučenin, schopných snáze překonat bariéru krev-mozek a selektivně inhibovat presynaptické autoreceptory.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu je možno představit následujícím obecným vzorcem:



kde Ar = fenyl nebo beta-naftyl,

R_1 = jeden nebo více substituentů fenylového nebo beta-naftylového jádra,

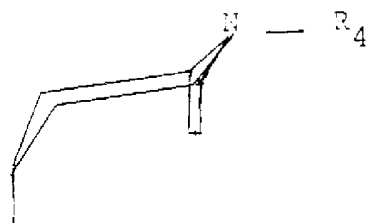
výhodně v para poloze a vybrán ze skupiny, zahrnující H, CH_3 ,

$CH_2-CH-CH_3/2$, $O-CH_3$, Cl, F, Br, CF_3 , NH_2 ,

$S-CH_3$, $SO-CH_3$, CN, NO_2 ,

R_2 = H, CH_3 , C_2H_5 , $CH/CH_3/2$, CH_2OH , C_6H_5 ,

R_3 =



kde R_4 = H, CH_3 , C_2H_5 ,

R_5 = H, CH_3 ,

X = nepřítomen, O, S, NH, NCH_3 ,

Y = O, NH.

Sloučeniny podle vynálezu, charakterizované přítomností tropanylové /nebo tropanylu podobné/ skupiny, mají nootropní účinek jakož i analgetický účinek.

Tyto sloučeniny se liší od sloučenin obsahujících tropanyl popsaných v GB pat. č. 1 179 900, FR pat.č. 1 289 429 a W.Schulzem et al. v *Arzneim-Forsch.* 26 n.5, s. 960-74 (1976), které se vyznačují tím, že jsou estery kyseliny tropové.

Předložený výsledek je založen na objevu nových cholinergních struktur, které jsou schopny zvýšit fyziologických funkcí centrálního a periferního cholinergního systému a díky uvedenému selektivnímu mechanismu působení, jsou schopny usnadnit učení, zlepšit paměť a zvýšit práva bolesti. Následující seznam uvádí některé z nejdůležitějších článků, podporujících klíč autorreceptorů /Szczub a kol., Brain Res., 123, 205/1977/, Pohorecki a kol., J.Pharmacol. Exp.Ther., 244, 213/1987/, Lapchak a kol., Brain Res. 496, 265/1989/, Brocsik a Vizi, Neuropharmacol., 30/3/ 293 /1991// a presynaptické heteroreceptory /Debelleroche a spol., J.Neurochem., 39, 217/1982/, Page a Scotton, Eur.J.Pharmacol. 129, 359/1986// v modulaci cholinergního acetylcholinového uvolnění.

Popis obrázků na připojených výkrescích

Zkoušené profekty uváděné na obrázcích jsou identifikovány písmeny, které jsou uvedena v tabulce 5.

Obr. 1 ukazuje vliv SN-21 na amnesii indukovanou skopolaminem v testu pasivního vyhýbání myši: srovnání s fyxostigminem.

Obr.2 představuje vliv PC-5, SN_21 a SN-32 na amnesii indukovanou muskarin M1 antagonistou dicycloninem v testu pasivního vyhýbání myši: srovnání s piracetamem a fyxostigminem.

Obr. 3 představuje vliv SN-21 na amnesii indukovanou hyponíí / testu pasivního vyhýbání myši: srovnání s piracetamem.

Obr. 4 představuje vliv SN-21 na sociální obvyklý test u krys: porovnání s piracetamem.

Obr. 5 ukazuje analgetické účinky SN-21, PC-9 a SN-32 ve srovnání se čtyřmi referenčními analgetickými látkami v testu na horké plotně u myši /32,5 °C/.

Obr. 6 představuje vliv SN-21, PC-9 a SN-32 ve srovnání s morfinem na myši intestinální pohyby.

Obr. 7 a obr. 7 bis představují vliv SN-21, PC-9 a SN-32 ve srovnání s kokainem, amfetaminem, morfinem, koffeinem a nikotinem na myš testovanou v testu dřív-později.

Obr. 8 představuje vliv R/+ a S/- enantiomerů UR-142, SS-20, SN-33 a UR-136 na test myši s horkou plotnou /32,5 °C/.

Neoprotické působení

Názkovaní sloučeniny vykazují jak neotropní tak analgetické působení.

Neotropní působení /usnadňující účinky, zlepšující paměť, intelektuální kapacitu, aktivace paměti/ bylo hodnoceno jak u myši tak krys dvěma následujícími metodami: myši byly testovány metodu pasivního vyhýbání se požití tak zvaného boku světlo-bok. Bolestivý stimul, tj. elektrický vyvolaný šok do zvířecí tlapy a napřijemný, ale nebolestivý stimul /myš spadne do sněží led-voda otevřen v uzavřené boku při náhlém otevření jako dváček/. nebolestivý stimul byl vyřazen, protože data týkající se účinků nebyla k dispozici. Negativní účinky analgetického působení molekul, pro které je požadována ochrana. Bolestivý stimul /elektrický šok/, podobně napřijemný, ale nebolestivý šok, byl účinný v intervale dých, ve kterých názkované molekuly byly ještě neotropní, ale ještě ne analgetické. Jinak bylo na typu požitího stimulu zabývá postup dvě experimentální fáze, pojmenované trénink a zachování, kdy posílají se provádí 24 h po předchozí. V první fázi se měří doba, kterou myš potřebuje pro přechod ze světelného boku do tmavého,

kde by síla pravidelně přebývala, ale kde je pobyt neopřijetelný, tj. spadne do ležové vozy nebo dostane elektrický šok. Druhá síla slouží k účelu hodnocení schopnosti zvířat zaparatovat si neopřijetelnou příhodu po 24 h. K tomuto účelu se myši nechají vstoupit do trávěné boxu a čas se počítá: doba šoku je zaznamenána druhý den ve srovnání s první /zachování minus trénink/, vyšší schopnost myši se učít a paratovat.

Všechy užívané molekuly byly nalezeny jako významně zlepšující paměťový proces, tj. učení a paměť, učení, jejichž anestetika byla indukovaná léčivý /skopolamin, dikykloamin/ a hypnolyticky ovlivňující /dále vystavení atmosféře 15 % kyslíku a 5 % kyslíku/.

Dále se projevují jako aktivní a i více účinné než neopřijetelná zvířata učení jako učení, jako je piracetam a fytosilignin.

Obz. 4, 5 a 6 představují některé z užívaných sloučenin ve srovnání s fytosiligninem a piracetamem.

Obz. 1 představuje antagonismus skopolaminu indukovaní anestetika pro SN-21 /prokust podle výsledku, viz tabulka 1/ a fytosilignin. Test probíhal následovně: /-/-skopolamin-HCl byl podán 30 min před tréninkovou testou. Inocí po tréninkové testě byl podán SN-21 nebo fytosilignin nebo salina.

Šokový test: studium učení a paměti

Test indukovaný byl proveden 24 h po tréninkové testě. V tomto účelu šokové zvířata podléhají standardní odchylce. Všechny jsou uvedeny podle výsledků. Analogicky obz. 2 představuje antagonismus dikykloaminu indukovaní anestetika pro SN-21, SN-2, SN-32, fytosilignin a piracetam. Test probíhal následovně:

SM-9 kalcit, SM-21 kalcit, SM-22-kalcit a Symplocaria sulfat /Symplocary/ byly pořízeny 20 min před tréningem. Piracetam byl pořízen 30 min před tréningem. Dicyklohexin byl injektován po tréningovém testu.

Šokový křest: lázní studené vody

Test zachování byl proveden 24 h po tréningovém testu. Vertikální řady označují průměrnou standardní odchylku. V závorkách počet myši.

Obr. 3 představuje vliv SM-21 podaného v různých dávkách /5, 10 a 20 mg/kg i.p./ na amnesii indukovanou hypoxií.

Test proběhl následovně:

SM-21 kalcit a piracetam byly pořízeny 20 min a 30 min před hypoxií. Myši byly vystaveny hypoxii bezprostředně před tréningem.

Šokový křest: 0,15 ml, 1 s.

Test zachování byl proveden 24 h po tréningovém testu. Vertikální řady označují standardní odchylku/průměrnou/. V závorkách je uveden počet myši. V tomto případě je piracetam /10 a 200 mg/kg i.p./, na rozdíl od SM-11, neaktivní. Ve skutečnosti má piracetam antagonistickou amnesii vyvolanou hypoxií pouze jestliže stane hypoxie a následkem toho vzniklá amnesie, je výrazně nižší než je zaměřeno v experimentálním protokolu.

Kontingenční učení na krysy byl hodnocen metodou sociálních návyků popsanou Thomasem a Hollowayem /J.Comp.Physiol.Psychol., 28, 1969-1970, 1972/. V souladu s touto metodou, byla mladá krysa /6 týdnů stará/ umístěna do klece s dospělou krysou /3 měsíce starou / na 5 min. Doba potřebná ke zjištění mladé krysou dospělou byla měřena během zveřejnění 5 minutové periody. Po 24 h byla dospělá krysa vystavena téže situaci: stará mladá krysa byla opět umístěna do klece s dospělou krysou. Rozdíl v době sociálního návyku mezi první a druhou vystavení je přímě lineární stupeň zapamatování. Ve skutečnosti, čím je kratší doba sociálního návyku ve druhé vystavení, tím

je lepší vzpomínka na povahy předmětů. Zřetelně se projevuje
lidská vytrvalost pracovat v nepříjemném a nevyhovujícím prostředí
světla.

Obr. 4 představuje vliv dvou dávek GW-21 /5 a 10 mg/kg
i.p./ a piracetamu /30 mg/kg i.p./ v testu sociálního
návyku. Test byl proveden následovně:

GW-21 a piracetam byly podány 20 a 30 min před bránikovo-
vým testem. V závorkách je uveden počet krys. Test uchování
byl proveden 24 h po bránikovém testu. Vertikální čáry
představují průměrnou standardní odchylku.

Neurologické působení dvou substancí je jasné zřejmé
v výrazném poklesu času během druhého vystavení.

Analgetické působení bylo detegováno u myši, krys,
morčat a psů. Myši byly podrobeny testům na horké plochy a
testům svíjení; psy na švihání ocasu a stlačení tlapy; morčata
na pokus o sezení stlačením tlapy; pak testy podobného typu u
koč. /1.Vid. Pharmacol. Abstr., 12, 213-214/1966// za po-
užití elektrické stimulace. V souvislosti s tím byly studovány
sloučeniny testovány tak, že bolest byla indukována sti-
muly různého charakteru: tepelná /horké plochy a švihání
ocasnem/, chemické /svíjení vyvolané kyselinou octovou/,
mechanické /tlak na tlapy/ a elektrické /rutinní sti-
mulace/.

Všechny produkty testování pro studování jejích anti-
nociceptivní aktivity byly předběžně testovány na současně testu:
rotující tyčky pro studování jejích motorické vytrvalis-
ti dávky v analgetických testech. Tento test je dobře
stanovit nejvyšší dávku účinnou, která nezpůsobuje motorické
výkon zvířete v testu, které analgetické účinnosti analgetické
koordinací, rovnováhu, schopnost k vytrpění a svalovou
sílu. Tento test je zaměřen k analýze schopnosti vy-
trvat balancovat na rotující se tyčce /viz Vaughn a spol.,
Neuropharmacology, 24/3/ 211-215 /1965//.

Tabulka 1 uvádí hodnoty pro čtyři analgetické sloučeniny referenční a tři sloučeniny podle ošleřovacího výsledku. Analgetický sloučeninami používají jako referenční byly morfin, difenhydramin /DIF./, chlorpromazin hydrochlorid /Clom.HCl/, a ketorolac /Ketor.Tc/, které jsou nejpotentnějšími analgetiky používanými v klinické praxi a patří do čtyř rozdílných tříd působících složek mechanismy, tj. účinně působí na opioidní, histaminový, serotoninový a prostaglandinový systém.

Data uvedená v tabulce umožňují stanovení /poslední sloupec v pravo/ max. injektovatelné dávky každého produktu - ve srovnání s fyziologickým salinickým roztokem - naměřením výkonu myši v testu s rotující tyčkou. Vypočtené dávky byly použity ve dvou analgetických testech na myši.

Analgetické působení nárokováných produktů má být snadno porovnatelné s působením referenčního léčiva, protože každý produkt - bez ohledu na mechanismus působení - byl testován v max.dávce, která odpovídá výkonu myši v testu s rotující tyčkou.

Jak je uvedeno v tabulce 2, nárokováná produkta působí maximálně analgeticky podle testu na horké desce, 15 min po podání opoždě 30 min při podání morfinu. Všechny nárokováné sloučeniny jsou účinné bez ohledu na jejich cestu podání, Ketorolac je neúčinný při s.v. podání. Obr. 5 ukazuje plochy pod křivkou /AUC/, t.j. AUC = Area Under Curve /od podání léčiv až do 45 min/, týkající se analgetického účinku, měřeno testem na horké desce. Jak je možno vidět, SN-21 a SN-9 jsou vždy aktivnější než referenční analgetika, zejména morfin. SN-32 je aktivnější než referenční sloučeniny, zejména podání je s.v. a pouze o málo méně aktivní než morfin, je-li podání i.p.

Srovnání mezi hlavními farmakologickými charakteristikami SM-21, PC-8, SM-32 a referenčními složeninami je uveden v tabulce 2. Data uvedená v prvních dvou sloupcích ukazují, že analgetická účinnost - vyjádřeno jako snížení analgetický účinek a plocha pod křivkou /intenzita analgesie + trvání/ - morfinu je nižší než u SM-21, PC-8 a SM-32 a mnohem vyšší než u referenčních produktů, tj. difenhydraminu, chlorprominu hydrochloridu a ketorolacu/. Tabulka také uvádí odpovídající ED_{50} hodnoty. Morfin se jeví jako nejúčinnější molekula: dávka /v μ mol/kg/ morfinu, vyžadovaná k získání stupně analgetického ekvivalentu u nízkovaných složenin je zřídka menší.

Difenhydramin a chlorpromin hydrochlorid vykazují ED_{50} hodnoty ekvivalentní této hodnotě u nízkovaných složenin, ale s mnohem nižším stupněm analgesie.

Podle ED_{50} hodnot v poslední sloupci tabulky 2 má morfin nejvyšší terapeutický index.

Nízkované molekuly, zvolené jako příklady, byly také hodnoceny na myších v testu svíjení se /tabulka 4/. Test je prováděn pro hodnocení produktové schopnosti zabránit svíjení myší následkem abdominálních bolestí způsobených i.p. injekcí 0,6% roztoku kyseliny octové.

Je třeba poznamenat, že test svíjení se, zahrnuje bolest nejednoznačného typu /peritonitis a kyselina octová/ a následkem toho jsou zvlášť účinné protizánětlivá analgetika. Proto není divu, že inhibice svíjení se ketorolacem je vyšší než u morfinu. Jak je uvedeno v tabulce 4, PC-8 a SM-32, přestože jsou méně účinné než ketorolac, jsou účinnější než morfin. Naopak SM-21 je slabší než morfin. V tomto testu také jsou méně účinné difenhydramin a chlorpromin hydrochlorid.

Jak je uvedeno, byly nízkované produkty zkoušeny také na myších v testech bloku na bloku a rozšířený test.

Oba testy byly provedeny s maximálními dávkami, které rozhoršují normální chování krys. V chování nebyly pozorovány žádné rozdíly, do té míry, že všichni pracovníci, kteří navštívili, stejně zvířata byla ošetřena, aby byli schopni rozlišovat mezi různými skupinami. Solostivý stimulant použitý v testu tlaku na tlapy měl zvlášť povídku mnohem více než stimulant použitý v testu mrskání ocasem. Ve skutečnosti typ a anatomická lokalizace posledu zavedení do testu zahrnují zejména spinální odrazu. Tabulka 5 a 6 ukazují, že v obou testech, je morfin neaktivnější sloučeninou, zatímco difenhydramin a PC-2 jsou neaktivní. Clomipramin hydrochlorid a ketoclar jsou neaktivní v testu mrskání ocasem a aktivní v testu tlaku na tlapy. V testu tlaku na tlapy, SN-21, SN-32, clomipramin hydrochlorid a ketoclar produkovaly větší ekvivalentní analgesii. SN-21 a SN-32 jsou molekuly, které jsou pouze, vedle morfinu, aktivní v testu mrskání ocasem.

Vše uvedené výsledky potvrzují, že morfin, SN-21 a SN-32 jsou aktivní jak na CNS a spinální systém a že clomipramin hydrochlorid a ketoclar napěsobi na podobně zvolený systém.

Oba testy na kryších byly provedeny s max. dávkami, které mají chování ošetřených zvířat.

Jak je uvedeno v tabulce 7, PC-2 se jeví jako aktivní na myši, neaktivní na kryších a aktivní na ročatech.

Obz. 6 ukazuje, že ošetřování sloučenin, na rozdíl od morfinu, neovlivňuje intestinální transit potravy na břišní aktivní myši. Variabilní účey ošetřování průměrně standardní odchylka. Každý sloupec představuje průměr 4-7 myši.

Potrava podaná v dávce 0,1 ml/10 g t. os, obsahuje sůl 31 karboxystyloxyloxy s 25 3 rozkladného aktivního chlí. Působí se 10 dní po léčbě.

Byly byly usazeny vystaveny /incholestatu do 30 min po
podání.

Stanovení byla provedena technikou Parolano-a a kol.
/Eur.J.Pharmacol., 43, 329/1977// a další modifikací,
která jsou podobná pro testování výřků krys. Vlastnosti,
kterou potravu přetváří při pyloru je účinná v dv. Potrava,
podávána per os 10 min po podání látky /10 ml/kg/ obsahující
sůl 5 % karboxymethylcelulose a 20 % rostlinného aktivního
ho uhli. Byly byly usazeny 30 min po podání potravu. Je zřejmé,
že produkty, které jsou nárokovány, mohou, jak je tomu u
opioidů, působit záporně.

Na obr. 7 a 7bis označují vertikální čáry příslušné
standardní odchylky. SN-21 náleží, PC-3 náleží, SN-22 ná-
leží, kokain HCl, amfetaminu náleží a kofein se podávají 10 min
před testem. Morfin HCl a nikotin hydrogentartrát se po-
dávají 30 min a 5 min před testem.

Nárokováno produkty analgetiky působí v SN3 náleží,
ale jsou prosty farmakologických charakteristik nárokových
látek. Tyto produkty

a/ označí motorickou aktivitu a "vyjádření" /explorace/
aktivitu myši po podání testu na čase a obvykle /jak je
uváděno na obr. 7 a obr. 7 bis/. Jak je obvyklé, náleží a je
uváděno na obr. 7 jiné látky, označují fyzické a /ne-
psychické závislosti, např. morfin, kokain, amfetamin, kofein
a nikotin, výrazně snižují motorickou aktivitu;

b/ mají dostatečně odlišné chemické struktury od látek,
vyvolávajících závislost. Tato molekulová struktura kokainu,
která je nejblíže nárokováno struktura, je velmi podobná
pro svoji stereochemickou konfigurací: kokain je 2-methoxy-3-
methyl-2-fenyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)butan-1-ol. Je to
derivát kofeinu nárokováno sloučeniny jsou α -methyl-2-
methyl-2-fenyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)butan-1-ol. Je to
derivát kofeinu nárokováno sloučeniny jsou α -methyl-2-
methyl-2-fenyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)butan-1-ol. Je to
derivát kofeinu nárokováno sloučeniny jsou α -methyl-2-
methyl-2-fenyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)butan-1-ol. Je to

aktivita je podle autorů přibližně acetylcholinu 75 ng/kg i.o./s cholininina 3. 3 /1 µg/vyš i.o.v./). Jak vidíme, heptamulinin 6. 3 inhibuje přívod choline a inhibici syntézy. Vyšší obsah acetylcholinu v nervu. Vlivem produkce přechodných nervů třídy motorických a analgetických látek působících přes mechanismus amplifikace centrální cholinergní odpovědi.

Vlivem látky působí v hladině CNS, což je prokázáno následujícími účinky:

1. jsou účinné i když se podávají přímo do cerebrospinálních tekutin při různých úrovních rozložení při paracentrálních porážkách.
2. Analgetici vyvolané uvažování látky je zabráněno při i.o. v. NG-3 působícím účinkem.
3. Chemická látka magnezolulárního bazálního jádra boží působí analgetika působícími produkty, ale se jímají analgetickými látkami /acetylcholinu a heptamulinu/ působícími přes mechanismus amplifikace /zabývá 1/. Jak je vidět, heptamulin magnezolulárního bazálního jádra působí regeneraci vlivů centrálního cholinergního systému.

Mechanismus amplifikace fyziologicky stimulované cholinergní odpovědi pravidelně působí potlačování praxynadního inhibičního mechanismu neuronální autorégulace.

Vlivem látky mají výraznou přednost proti přímým antagonistům muskarinových receptorů v tom, že neprojevují nežádoucí vedlejší účinky jako je nauzea, slinotечение, diaréze, třes, křeče atd., které lze přikázat negativní stimulaci cholinergního systému, jak centrálně tak periferně. Přímí antagonisté muskarinových receptorů nejen amplifikují /posilují/ fyziologicky přitahovanou cholinergní odpověď, ale bez rozdílu aktivují všechny muskarinové receptory, což závisí na tom zda jsou - v daném okamžiku - aktivní nebo ne.

Nárokované produkty vykazují zároveň vyšší nootropní a analgetické působení než cholinesterázové inhibitory. Poslední uvedené nebyly aktivovány v nepřítomnosti fyziologického počátku podle teorie, ale v praxi se jejich analgetická a nootropní činnost projevuje na cholinergní symptomatologii.

Céle, nárokované produkty - i když jsou podávány v dávkách přesahujících analgetické a nootropní dávky a až v dávkách toxických - nepostihují ani jakýchkoliv symptomatologií postihujících blokátu postsynaptických muskarinových receptorů /anticholinergní symptomatologie/ a nepoškodí parasympathetickou symptomatologii způsobenou celkové exotenzivitou.

Molekulová struktura všech nárokovaných sloučenin je chirálního typu: jejich aktivita, i když je také detegována v enantiomerech S/-/, je velmi vysoká v isomerech R/+/. Společná analgetická aktivita dvou enantiomerů čtyř produktů jako příklad, je ilustrována na pod. 2, kde jsou uvedeny NR-142 nalešt, SR-33 nalešt, SR-35 nalešt a NR-100 celeršt. Sloupce, vyznačující stejná šrafování představují dva enantiomery téže molekuly. Vertikální řady představují průměrnou standardní odchylku. Test byl proveden 30 min po ošetření u všech druhů léků a v případě SR-35, které byl testován 15 min po testu. Každý sloupec představuje průměr ze 5-10 myší.

Klinické aplikace

Léčivostní produkty podle účinné složky rozděluje chorob jako například:

- senilní a presenilní kognitivní poškození, Alzheimerovu chorobu, psychické poruchy způsobené cerebrální nedostatečností, včetně poruch v pokročilé věku, paměťový deficit a dalších lidí školního věku atd.,

a některé typy bolesti, zahrnující:

- chirurgicky vyvolané bolesti a bolesti zubů, postoperativní bolest, posttraumatická bolest, neuralgická bolest /fibrotická a neuropetická neuropatie, neuralgie trojklaného nervu atd./ svalové bolesti /lumbago, ischalgii, atd./, neoplastickou bolest, obsterický-gynekologickou bolest, kožní a ortopedické stavy, arthrosu a artritické bolesti, adiposis dolosa, bolest způsobená podáním kontrastního média a endoskopickými testy v radiologii a instrumentální diagnostice a visceralgii.
- táfalea a hamiorania.

Účelový účel

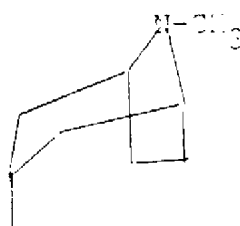
Stručněji podle výsledku jsou aktivní bez ohledu na to, jak jsou podány /parenterálně, enterálně, nebo orálně nebo rektálně, transdermálně/. Obvykle je preferováno orální podání.

Struktura struktury pro účel podle výsledku

Pro účel podle předloženého výsledku mají více využití obecný vzorec I a z nich jsou preferovány ty, které jsou přírodní následujícími úbytky:

C_1H_5 a C_2H_5 pro R_1

CH_3 a C_2H_5 pro R_2



/3 alfa-tropanyl/
pro R_3

například, 3,3 pro H

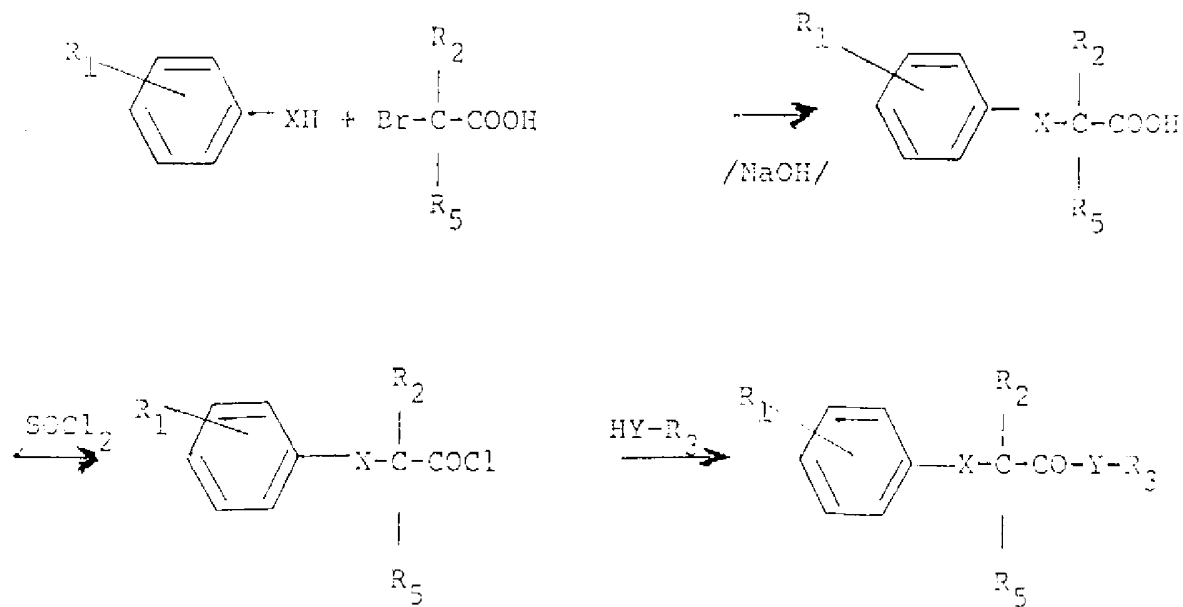
H pro R_5

O pro H .

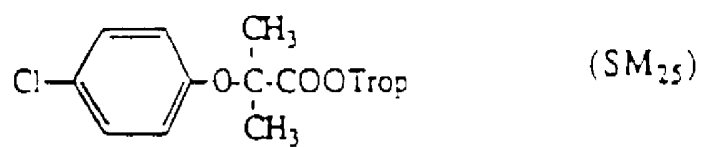
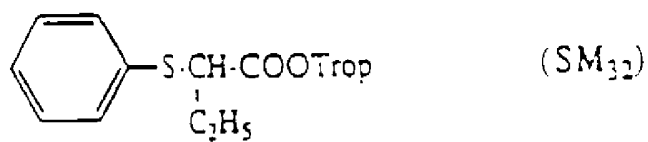
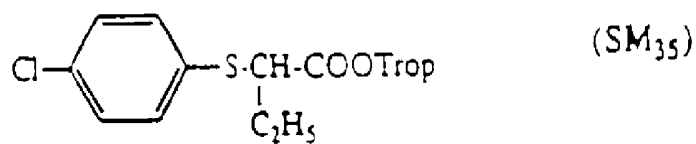
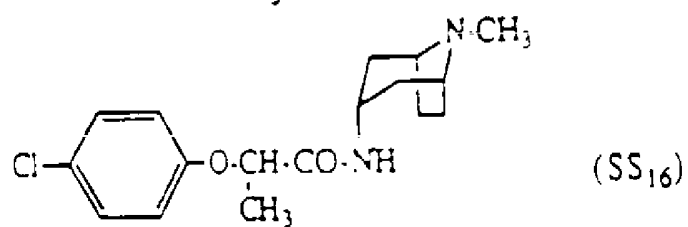
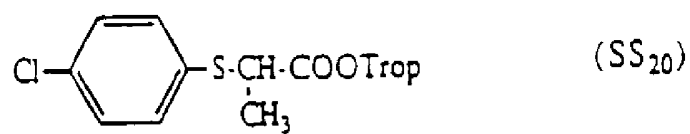
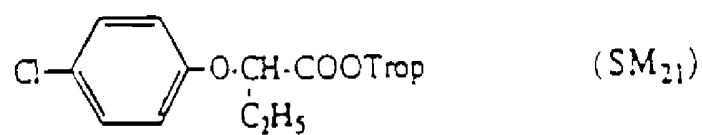
Uvedené složené mohou být výhodně převedeny na soli s farmakologicky přijatelnými solemi.

Postupy přípravy

A/ Produkty, kde $X = O, S$ a $Ar =$ fenyl se získají následujícími reakcemi:

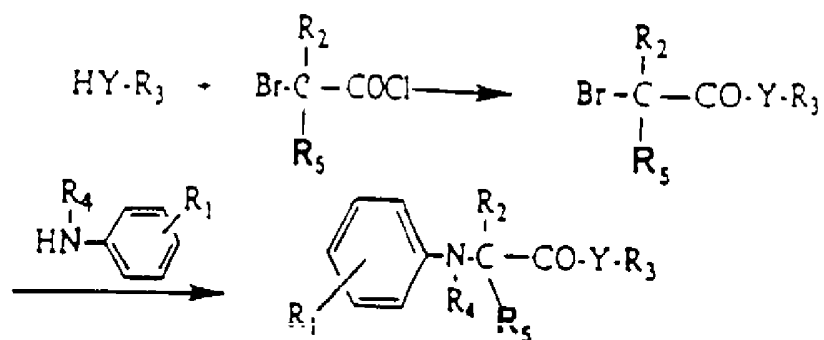


Následující produkty jsou uvedeny formou příkladů:

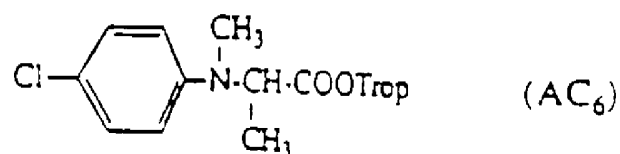
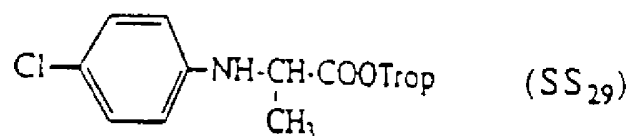


-18-

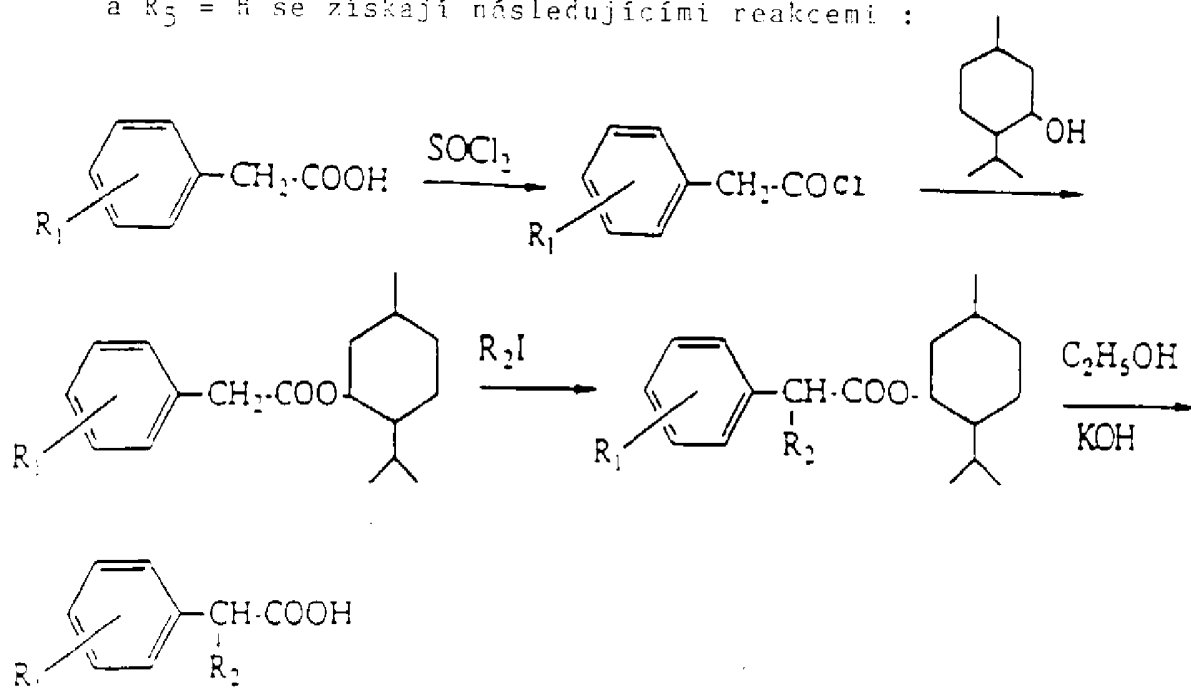
B) Produkty, kde $x = \text{NH}$, NCH_3 a $\text{Ar} = \text{fenyl}$ se získají následujícími reakcemi :

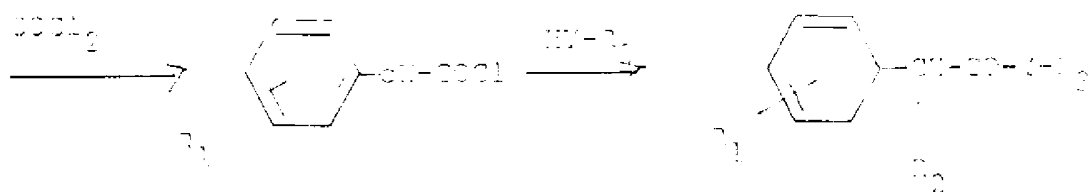


Následující produkty jsou uvedeny jako příklady:



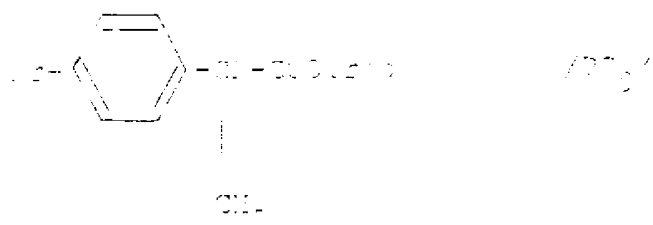
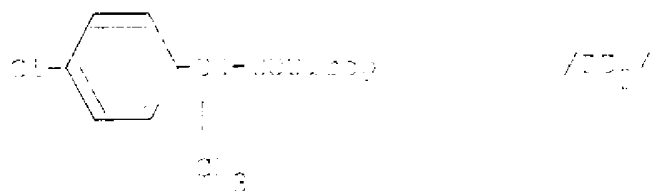
C) Produkty, kde X není přítomen ($X = \text{nepřítomen}$), $\text{Ar} = \text{fenyl}$ a $\text{R}_5 = \text{H}$ se získají následujícími reakcemi :





Výše uvedená reakce - ve svých 2. a 3. stupních obecně známá a již používána - poskytl 2-acylalkoxy kyseliny ve vyšších výtěžcích a vyšší čistotě.

Následující produkty jsou uvedeny jako příklady:



Další produkty /aplikace isomerů/

Další reakce se provádějí - chlórobenzyl /67% - reakce na alifatické kyseliny podle postupu uvedeného v systému odpovědnosti laboratorní.

se vakua, obvykle se vyjme vodon /113 ml/, vypaří se a extrahuje se octanem. Reser se pak extrahuje nasyceným roztokem hydrogencarbonátu sodného a získá se, kyselina, která se vysráží v pevné formě nebo se extrahuje octanem. Výběžek se pohybuje od 10 do 30 g.

Obecná metoda pro syntézu 2-arylsuhstitovaných alkanových kyselin

Některé jednoduché kyseliny jsou známy a byly obecně získány z odpovídajících fenylacetových kyselin alkylací v polárním a heterogenním katalyzátorech. Některé metody byly získány vyšší výběžky arylacetových kyselin a vedlejší reakce, poskytující malé množství dialkylace, byly vyloučeny. Substituovaná fenylacetová kyselina /0,1 mol/ se za normy rozpustí v SOCl_2 /30 ml/ a nechá se při 40 °C 30 min. Přebytek SOCl_2 se odstraňuje a roztok se vyjme dvakrát do cyklohexanu /31 ml/. Rozpuštěná se odstraní pokrač. Olejovitý zbytek se rozpustí v Al_2Cl_3 /30 ml/ a smísí se s mentolem /0,1 mol/. Míse se nechá při 40 °C po 60 min a rozpouštělá se odstraní. Zbylý ester, obecně získaný v olejové formě, se používá bez jakýchkoliv dalších čištění v následující reakci.

Reser /0,1 mol/ v toluenu /30 ml/ se přidá k NaOH v suspenzi /0,2 mol/ v toluenu /30 ml/. Suspence se 10 min intenzivně míchá, ochladí se na 0 °C, smísí se s alkyljodidem /0,2 mol/ a nechá se na teplotě místnosti 40 min. Směs se zředí vodou a extrahuje se CHCl_3 . Odstranění rozpouštěla se získá olej, který se používá jako takový v následující reakci.

Mentol mentole /0,1 ml/ získaný v předcházející reakci

se rozpustí v ethanolu /30 ml/, přidá se k nasycenému roztoku NaOH v ethanolu /30 ml/ a refluxuje se 2 hodiny.

Oxysolání 6N HCl a extrakcí CHCl_3 se získá produkt, který se čistí krystalizací nebo destilací. Výtěžky 50 až 60 %.

Obecná metoda pro syntézu α -fenony a α -fenylthioalkanových kyselin ve formě esterů nebo amidů

Pečlivě vypočtená α -fenony nebo α -fenylthioalkanové kyseliny /0,1 mol/ se refluxuje s SOCl_2 /50 ml/ po 1 h. Thionylchlorid se odpaří na vakua a zbytek se vyjme bezvodým benzinem /50 ml/ a odpaří se dosucha.

Se opakování reakce dvakrát se produkt používá v následující reakci.

Acylonlorid /0,1 mol/ v CH_2Cl_2 /200 ml/ se smísí s alkoholem prostým roztokem nebo amíkem /0,1 mol/ a míchá se při teplotě místnosti přes noc za přítomnosti přebytku bezvodého uhličitnanu sodného. Organický roztok se zpracuje s nasyceným roztokem uhličitnanu sodného a ester s vodou. Bezvodý organický roztok se odpaří dosucha obecně na vzniku olejovitého produktu, který se převede na vhodnou sůl. Výtěžky se pohybují od 50 do 70 %.

Příklad 1

3 α -Tropanyl-2-/p-chlorfenony/-benzylát /3H-Cl/
/tabulka 9,3.3/

Kyselina 3-/p-chlorfenoxybenzylát//3,0 g, 0,014 mol//0,7.

Bernienko a spol., Čin.Chem.Soc., 73, 4/31, 1952/ se převede na chlorid podle obecné metody a nechá se reagovat se 3 α -bromopropenem /1,17 g, 0,014 mol/ v CH_2Cl_2 /20 ml/ přes noc při teplotě místnosti. Směs se zpracuje podle obecné metody a získá se hustý olej /2 g/, který se převede na maleát. T.t. = 100 až 102 °C /z abs. ethanolu-bezvodého etheru/. IR /nejsol/ $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / $\delta = 1,35$ /t, 3, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ /, 2,97 /s, 3, H- $\underline{\text{CH}_2}$ /, 4,75 /d, 1,0- $\underline{\text{CH}}$ -CO-/ , 5,34 /t, 1,00- $\underline{\text{C}}$ - $\underline{\text{CH}}$ /, 6,32/4,3, aromatické protony/, 7,21 /s, 2, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$

vypočteno 55,21 % C, 5,22 % N, 3,55 % H

nalezeno 55,3 % C, 5,04 % H, 3,18 % N.

Příklad 2

3 α -Bromopropyl-2-/p-chlorofenylthio/propionát /3P-20/
/tabulka 3. 12/

Podle obecné metody se kyselina 2-/p-chlorofenylthio/-propionát /2,0 g, 0,0033 mol/ /Pavest a spol., Čin.Chem.Soc., 45, 342, 1953/ převede na chlorid a nechá se reagovat se 3 α -bromopropenem /1,3 g, 0,0033 mol/ v CH_2Cl_2 /20 ml/ při teplotě místnosti. Směs se zpracuje podle obecné metody a získá se hustý olej /2,51 g/, který se převede na maleát. T.t. = 120-122 °C /z abs. ethanolu/. IR /nejsol/ $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$ /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / $\delta = 1,33$ /t, 3, - CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ /, 2,72 /s, 3, H- $\underline{\text{CH}_2}$ /, 5,00 /t, 1,00- $\underline{\text{C}}$ - $\underline{\text{CH}}$ /, 7,30 /m, 1, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$

vypočteno 55,32 % C, 5,75 % H, 3,97 % N

nalezeno 55,44 % C, 5,53 % H, 3,7 % N.

Příklad 3

3 α -Bromopropyl-2-/chlorofenoxyl/-isobutyát /3P-25/

Obecně známá kyselina chlorofenoxyl /1,2 g, 0,013 mol/

se převádě na chlorid a nechť se reagovat se 3X -benzen-
 alen /2,54 g, 0,012 mol/ v CH_2Cl_2 /10 ml/ podle popsané obecné
 metody. Spracování směsí poskytl olejovitý produkt /3,2 g/,
 který se převádě na oxalát .t.t. = 113 až 155 °C /z abs. ethanolu/.
 IR /nujol/ $\nu = 1740 \text{ cm}^{-1} / \text{CO} /$. $^1\text{H-NMR} / \text{D}_2\text{O} / \delta = 1,50 / \text{s, 3,}$
 $- \text{C} / \text{CH}_2 /_2$, 2,10 /s, 3, N- CH_3 /, 5,13 /t, 1, CO-C- $\text{CH} /$, 5,30
 /t, 2, acetonické protony /, 7,30 /s, 2 acetonické keto-
 ny / ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_4$
 vypočteno 56,14 % C, 6,12 % H, 3,27 % N
 nalezeno 55,97 % C, 6,03 % H, 3,42 % N.

Příklad 4

3-/3X -isopropyl/-2-/p-chlorfenoxyl/-propionát /1/ 0,3 g
 /tabulka 8, 3,23/

Kyselinu 2-/p-chlorfenoxyl/-propionát /2 g, 0,01 mol/
 se převádě na chlorid a nechť se reagovat se 3X -isopropyl-
 pnen /1,1 g, 0,01 mol/ v CH_2Cl_2 /10 ml/. Postup podle
 výše popsané metody se získá krutý olej /3,1 g/, který byl pře-
 šláchn chromatografii na silikagelu /eluent CHCl_3 = 3:2,
 abs. EtOH = 65, gradient = 65, konz. $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{OH} = 3$ se získá
 látka /1,2 g/, která se převádě na hydrochlorid. t.t. 15 °C
 /podtl. / z abs. ethanolu. IR /nujol/ $\nu = 1640 \text{ cm}^{-1} / \text{CO} /$.
 $^1\text{H-NMR} / \text{D}_2\text{O} / \delta = 1,36 / \text{s, 3, -C-CH-CH}_2 /$, 2,21 /s, 3, 3- CH_3 /,
 4,45 /t, 1, CO-H- CH_2 /, 4,59 /t, 1, 3- CH-CH_2 /, 5,13 /t, 2, ac-
 etonické protony /, 7,37 /d, 2, aromatické protony / ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 \cdot \text{HCl}$
 vypočteno 56,32 % C, 6,73 % H, 7,3 % N
 nalezeno 57,03 % C, 6,31 % H, 7,63 % N.

Příklad 5

3- α -Tropanyl-2-/p-chlorofenylthio/-butyrate /3H-35/
/tabulka 9, č. 17/

Kyselina 2-/p-chlorofenylthio/-místič /3,5 g, 0,0165 mol/ [C. I. Pawest, Ann. Appl. Biol., 42, 342, 1955] se převádí na chlorid a nechá se reagovat se 3- α -tropanolem /0,80 g, 0,0165 mol/ v CH_2Cl_2 /40 ml/ podle obecné metody. Viské se olejovitý produkt /4,2 g/, který se převádí na kvalitě i. t. 130 až 135 °C /s abs. ethanolu/bodového etheru/. IR /nujol/ ν = 1735 cm^{-1} /CC/.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O / δ = 0,82 /s, 3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ /, 2,57 /s, 3, H-CH_2 /, 4,82 /t, 1, O-CH-CH_2 /, 7,11 /s, 2, aromatické protony/, 7,16 /s, 2, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$:

vypočteno 53,22 % C, 5,80 % H, 3,53 % N

nalezeno 53,47 % C, 5,87 % H, 3,50 % N.

Příklad 6

3- α -Tropanyl-2-/fenylthio/-butyrate /3H-36/
(tabulka 9, č. 16)

Postupuje se jako v příkladu 5 za použití thiofenolu místo p-chlorofenolu. Kvalitě krystaluje z ethanolu a taje při 143 až 145 °C. IR /nujol/ ν = 1730 cm^{-1} /CC/.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O / δ = 0,81 /s, 3, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ /, 2,55 /s, 3, H-CH_2 /, 3,82 /t, 1, O-CH-CH_2 /, 4,82 /s, 2, O-CH-CH_2 /, 7,15 /m, 3, aromatické protony/, 7,43 /s, 2, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$:

vypočteno 53,55 % C, 5,55 % H, 3,42 % N

nalezeno 53,77 % C, 5,45 % H, 3,61 % N.

Příklad 7

3- α -Tropanyl-2-/2-chlorofenylthio/-propionate /3H-37/
/tabulka 9, č. 20/

Kyselina 2-bromopropionová /1,5 g, 0,042 mol/ se převádí na chlorid reakcí se PCl_5 /3,5 g, 0,042 mol/ při

50 °C. Reakce se izoluje frakční destilací /t.v. 120-125 °C/.

Chlorid kyseliny /0,50 g, 0,0030 mol/ se přidá k tropaeol
hydrochloridu /0,7 g, 0,0030 mol/ v CHCl_3 /10 ml/.

Roztok se adsorbuje na 50 °C po 8 hodin, potom se přidá
destilovaný anilin /0,73 g, 0,0073 mol/ v CHCl_3 /10 ml/,
refluxuje se 5 h a se ochlazuje se promyje nasyceným roztok-
em uhličitane sodného a suší. Očištění desucha se ríske
olejovitý produkt /1,2 g/, který se vyjas do bezvodného

etheru, probublá plyným HCl. Vyčištěný hydrochlo-
rid se rekrystaluje z abs. ethanolu. Výběšek 0,72 g, t.t.
210 až 220 °C, IR /nejol/ ν = 1740 cm^{-1} /CO/, 3430 cm^{-1} /NH/.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O / δ = 1,33 /s, 3, CH-CH_3 /, 2,73 /s, 2, H-CH_2 /, 1,12
/t, 1, CH-CH_2 /, 2,13 /s, 1, CH-CH_2 /, 7,31-7,45 /s, 8,
aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{N}_2\cdot\text{HCl}$

vypočteno 56,32 % C, 5,75 % H, 7,30 % N, 19,73 % Cl

vypočteno 57,34 % C, 5,77 % H, 7,13 % N, 19,71 % Cl.

Příklad 7

3-(4-tropenyl-2-(N-ethyl-N-(p-chlorofenyl)anilin)-propyl)-
/C-3/

/tabulka 9, 3.31/

Reakce jako v příkladu 7 se přidá N-ethylani-
lin. Chlorid kyseliny s kyselým produktem se rekrystaluje
z ethanolu. t.t. 140 až 150 °C /p. sušení až 140 °C/. IR
/nejol/ volná kyselina ν = 1735 cm^{-1} /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / D_2O / /kyselina/ δ = 1,50 /s, 3, CH-CH_3 /, 2,67 /s, 3, H-CH_2 /, 2,13 /s, 2, H-CH_2 /, 1,41 /t, 1, CH-CH_2 /, 5,11 /s, 1, CH-CH_2 /, 7,11 /s, 8, aromatické protony/, 7,13 /s, 8, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_2\text{N}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$

vypočteno 53,41 % C, 5,43 % H, 5,15 % N, 7,13 % Cl

nalezeno 53,20 % C, 5,53 % H, 5,21 % N, 7,01 % Cl.

Příklad 8

3 χ -Tropanyl-2-/p-chlorfenyl/-propionát /PG-1/
/tabulka č. 25/

Kyselina 2-/p-chlorfenyl/-propionová /0,1 g, 0,0022 mol/ [J. Harbot a spol., Chem. Ber., 87, 217, 1954] se upravuje se SOCl_2 /4 ml/ při 60°C po 3 h. Přechycet triethyl-chlorid se odstraní a směs se opakovaně upravuje cyklohexanem. Olejovitý zbytek se smísí s CH_2Cl_2 /5 ml/ a 3 χ -tropanolem /0,5 g, 0,0044 mol/ a směs se přes noc odřívá při teplotě nízké. Organické rozpouštědlo se odstraní, zbytek se vyjme do vody, alkalizuje se NaOH a extrakcí etherem se získá 0,5 g surového produktu, který se zbaví přebytku 3 χ -tropanolu chromatografií na silikagelu /eluent jako v příkladu 4/. Olejovitý produkt /0,35 g/ se získá a převede se na maleát. T. t. = 137 až 139°C z abs. ethanolu.
IR /nujol/ $\nu = 1740\text{ cm}^{-1}$ /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / $\delta = 1,77$ /s, 3, CH-CH_2 /, 3,65 /q, 1, H-CH-CH_2 /, 5,65 /t, 1, CO-O-CH /, 7,10-7,40 /m, 4, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
vypočteno 59,50 % C, 6,12 % H, 3,30 % N
nalezeno 59,34 % C, 6,30 % H, 2,99 % N

Příklad 10

3 χ -Tropanyl-2-/p-bromfenyl/-propionát /PG-9/
/tabulka č. 26/

Kyselina 2-/p-bromfenyl/-propionová /0,3 g, 0,0012 mol/ [D. C. Abbott a spol., J. Chem. Soc., 2934, 1952] se nechá reagovat se 3 χ -tropanolem /0,55 g, 0,0030 mol/ podle postupu popsaného v příkladu 8. Získaný surový produkt /0,55 g/ se čistí chromatografií na silikagelu /eluent jako v příkladu 4/.

Získá se olej /0,3 g/ a převeďte se na maleát, t.t. 143 až 150 °C z abs. ethanolu. IR /nujol/ ν =1730 cm^{-1} /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ = 1,50 /s,3,CH-CH₃/, 2,55 /s,3,N-CH₃/, 3,68 /q,1,CH-CH₃/, 3,66 /t,1,CO-O-CH/, 7,10-7,50 /m, 4, aromatické protony / ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

vypočteno 53,85 % C, 5,60 % H, 2,99 % N

nalezeno 54,06 % C, 5,45 % H, 2,78 % N.

Příklad 11

N-ethyl-3 α -nortropanyl-2-/p-chlorfenoxylbutyrát /SC-11/

Kyselina 2-/p-chlorfenoxylmáslaná /3,0 g, 0,014 mol/ se převeďte na chlorid podle obecné metody a nechá se reagovat s N-ethyl-3 α -nortropanolem /1,97 g, 0,014 mol/ /A.Barthelš a spol., Arzneim.-Forsch., 17, 719 /1967// v CH_2Cl_2 /20 ml/ přes noc při teplotě místnosti. Zpracování podle výše popsaného postupu poskytl hustý olej, který se převeďte na maleát, t.t. 150-151 °C z abs. ethanolu/levo-
dého etheru. IR /nujol/ ν =1755 cm^{-1} /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ = 1,1/t,3,CH₂-CH₂-CH₃/, 1,3 /t,3,N-CH₂-CH₃/, 4,58 /t,1,O-CH-CO/, 5,53 /s,1,CO-C-CH/, 6,89 /d, 2, aromatické protony/, 7,25 /d,2, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClNO}_7$

vypočteno 57,37 % C, 5,43 % H, 3,17 % N

nalezeno 57,33 % C, 5,32 % H, 3,15 % N.

Příklad 12

3 α -Tropanyl-2-/3-naftoxypropionát /SC-12/

Kyselina 2-/3-naftoxypropionová /0,31 mol//C.A.Breschoff a spol., B.1936,33, 1366/ se převeďte na chlorid podle obecní popsané metody a nechá se reagovat se 3 α -tropanolem /0,01 mol/ v CH_2Cl_2 /20 ml/ přes noc při teplotě místnosti. Zařez se

zpracuje podle obecné metody a získá se hustý olej, který se převede na maleát. Výtěžek: 95 %, t.t. 115 až 117 °C z abs. ethanolu/bezvodého etheru.

IR /nujol/ 1750 cm^{-1} /CO/.

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ = 1,25/d, 3, -O-CH- CH_3 /, 2,63 /s, 3, H- CH_3 /, 4,93 /q, 1, O-CH- CH_3 /, 5,18/t, 1, CO-O-CH/, 7,00-8,00/m, 7, aromatické protony/ ppm.

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClNO}_7$

vypočteno 65,91 % C, 6,43 % H, 3,09 % N

nalezeno 65,73 % C, 6,55 % H, 2,96 % N.

Příklad 13

/R//+/ a /S//-/ 3 α -tropanyl-2-/p-chlorfenylthio/butyrát

//R//+/ SM-35 a /S//-/ SM-35/

/tabulka 10, č. 48 a 49 /

Kyselina /R//+/-2-/p-chlorfenylthio/máselná /0,01 mol/ /V.Portorella, soukromé sdělení/ se převede na chlorid pomocí SOCl_2 , podle postupu popsaného pro racemický produkt. Získaný surový olej se rozpustí v CHCl_3 /30 ml/. Roztok se po kapkách smísí s tropanolem-hydrochloridem /0,02 ml/ v CHCl_3 /50 ml/. Získaná směs se refluxuje 20 hodin, ochladí se, promyje se 10% roztokem uhličitanu sodného a suší.

Odpařením rozpouštědla se získá olej, který se převede na maleát. Podobně se získá druhý enantiomer z odpovídající /S//-/kyseliny. Dva produkty vykazují shodné spektroskopické údaje a následující charakteristiky:

/R//+/ SM-35: t.t. 74-77 °C /z ethylacetátu/etheru/,

/ α / $_{20}^D$ = +35,2 /MeOH/

/S//-/ SM-35: t.t. 74-77 °C /z ethylacetátu/etheru/

/ α / $_{20}^D$ = -87,6 /MeOH/

Příklad 14

/R//+/ a /S//-/ 3 α -tropanyl-2-/p-chlorfenoxy/butyrát

//R//+/ SM-21 a /S//-/ SM-21/

/Tabulka 10 č. 52 a 53 /

Kyselina /1//+/-2-/p-chlorofenyl/úsoľ a její enantiomery /Ujchodský C., Art.Kem., 15,451/1.66/, G. Tattoni a spol., J. Med. Chem., 31, 1967 /1987// se zpracuje podle sestavy vypracované v příkladu 11 dříve a získají se dva enantiomery

jako maláčky, jejich výsledující charakteristiky:

/+/-/3/21-21: t.p. 13-15 °C /z abs. ethanolu/otheru/

$[\alpha]_{20}^{25} = +43,1$ /NaOH/

/-/-/3/21-21: t.p. 13-15 °C /z abs. ethanolu/otheru/;

$[\alpha]_{20}^{25} = -41,4$ /NaOH/.

Kyto dva produkty vykazují shodná spektroskopická data, odpovídající těmto hodnotám u racemátu.

Tabulka 8 uvádí mikrokování produkty vzorce I, které byly zkoumány pro stanovení jejich analgetické aktivity.

Tabulka 10 ukazuje stejné enantiomery produktů podle výsledků.

Příklady přípravy pro parenterální použití, které obsahují aktivní složky 21-21, 21-22 a 21-23 /¹ pro vlnu bílé/

1/ 2 ml vialka pro i.v. injekci obsahuje

aktivní složka	25 mg	100 mg	350 mg ¹
chlorid sodný	10 mg	37 mg	36 mg
pufr	q.s.	q.s.	q.s.
voda pro injekce	q.s.	q.s.	q.s.

2/ Stříkačka-vialka pro s.c. injekci obsahuje

aktivní složka	25 mg	50 mg	75 mg ¹
voda pro injekce	q.s.	q.s.	q.s.

0,3 ml violetka 0,5 ml violetka 0,7 ml violetka

3/ 3ml violetka pro i.v. injekci obsahuje

aktivní složka	25 mg	100 mg	250 mg ^m
voda pro injekce	q.s.	q.s.	q.s.

4/ Sáček lyofilizovaného prášku pro i.m. injekci, který se rozpouští v rozpouštědle bezprostředně před použitím obsahuje

aktivní složka	25 mg	100 mg	250 mg ^m
benzitol	100 mg	150 mg	200 mg
rozpouštědlo:			

olej	q.s.	q.s.	q.s.
voda pro injekce	q.s.	q.s.	q.s.

2ml violetka 3ml violetka 4 ml violetka

5/ 3ml sáček lyofilizovaného prášku pro i.v. injekci, který se rozpouští v rozpouštědle bezprostředně před použitím obsahuje:

aktivní složka	25 mg	100 mg	250 mg ^m
rozpouštědlo:			
voda pro injekce	q.s.	q.s.	q.s.

Příklady přípravků pro orální podání, obsahujících

aktivní složky 2X-2L, 2X-32 a 2G-2

/^m pro volní báze/

1/ tvrdé želatinové kapsle, ve kterých jsou uzavřeny enterické granule, obsahuje

	mg	mg
aktivní složka	300	300 ^m
laktosa	200	200
talak	10	10
separát neobčasný	5	7
polyvinylpyrrolidon	10	15
škrob	10	50

2/ Jedna tableta obsahuje:

	mg	mg	mg
aktivní složka	300	300	1000 ^{mg}
mikrokryсталický celulóza	30	40	100
laktóza	100	120	300
talak	10	10	30
steárát hořečnatý	5	7	10
polyvinylpyrrolidon	10	15	30
škrob	10	20	40

3/ Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje:

	mg	mg	mg
aktivní složka	300	300	1000 ^{mg}
hydroxypropylmethylocelulóza	30	70	140
laktóza	100	120	300
talak	10	15	30
steárát hořečnatý	4	7	10
polyvinylpyrrolidon	10	15	30

4/ Jedna tableta s enterickými obaly obsahuje:

	mg	mg	mg
aktivní složka	300	300	1000 ^{mg}
mikrokryсталický celulóza	30	40	100
laktóza	100	120	300
talak	10	10	30
steárát hořečnatý	5	7	10
polyvinylpyrrolidon	10	15	30
škrob	10	20	40
copolymer kyseliny methakrylové	30	50	100

5/ Jedna tvrdá "elatidinová" kapsle, ve které jsou umístěny entericky potažené granule, obsahují:

	40
aktivní složka	300 ^{mg}
sacharóza	70
škrob	30
polyvinylpyrrolidín	15
kopolymer methakrylové kyseliny	30

6/ Jedna měkká elatidinová kapsle obsahuje

	45
aktivní složku	300 ^{mg}
polyethylenglykolem směs	100
glycerin	20
elatidin	30
ochranné a barvící činidla	q.s.

7/ Kapky pro orální podání obsahují

aktivní složka	3000 mg ^{ml}
čistěnou vodu	20 ml
příchuť	q.s.
sladidlo	q.s.
ochranné látky	q.s.

8/ Jedna měkká elatidinová entericky potažená kapsle obsahuje

	45
aktivní složku	300 ^{mg}
polyethylenglykolem směs	100
glycerin	20
elatidin	30
ochranné látky	q.s.
barvící činidla	q.s.
kopolymer methakrylové kyseliny	30

Některé příklady přípravků, obsahujících aktivní složky

SL-21, SN-21, PS-3

/pro vlastní účely/

1/ Jádno 2000 mg šípku pro rektální podání obsahuje
 aktivní složku 50 mg 100 mg 150 mg^m
 směs anisoyatostických
 triglyceridů g.s. g.s. g.s.

2/ Jádno kapsle pro rektální podání obsahuje

	50	100	150 ^m
aktivní složka	50	100	150 ^m
polyethylenglykolová směs	200	300	400
želatina	200	250	300
glycerin	20	100	120
ochranné látky a barvivo			
Šiňella	g.s.	g.s.	g.s.

Všechny příklady přípravků, obsahujících aktivní složky
 21-21, 21-22 a 22-2

- Přípravky s řízeným uvolňováním pro transdermální podání
 náplast, uvolňující léčivo, se aplikuje na kůži.

	50	100	150
aktivní složka	100	200	300 ^m
želatínová směs	20	40	60
polyvinylpyrrolidon	10	20	30
3-methylpyrrolidon	10	20	30
polyvinylpyrrolidonové směs	5	10	15

TAB. 1

ošetření		rotující tyčka / 15 ot/min / vřeten / počet pádů za 20s /				nejvyšší dávka / mg / kg / účinná při rotující tyčce
mg/kg		po ošetření				
		před ošetření	15 min	30 min	45 min	
Sali. s.c.(x)		2.2±0.3	1.8±0.3	1.4±0.2	0.8±0.2	8.2
Morph HCl s.c.	5	1.8±0.4	1.7±0.4	0.6±0.2	0.8±0.3	
	7	2.5±0.6	2.0±0.4	1.5±0.4	1.0±0.2	
	10	1.6±0.3	1.6±0.4	1.3±0.3	0.5±0.2	
	20	2.4±0.4	2.8±0.5	3.1±0.3	2.7±0.3	
DFD s.c.	25	2.2±0.5	2.0±0.5	1.0±0.3	1.4±0.4	20.5
	30	2.5±0.3	2.1±0.4	1.5±0.3	1.5±0.4	
	40	2.8±0.5	4.3±0.4	3.1±0.4	2.3±0.4	
Clom. HCl s.c.	25	2.9±0.5	2.4±0.5	2.1±0.6	2.1±0.6	20.2
	45	2.4±0.2	2.8±0.4	3.6±0.4	3.5±0.6	
	50	1.9±0.4	1.8±0.4	1.8±0.4	1.5±0.4	
	60	1.2±0.3	1.5±0.4	2.6±0.3	3.1±0.5	
Ketor. Tr. i.p.	200	1.6±0.3	1.7±0.3	0.5±0.2	0.5±0.2	175
	250	1.2±0.2	1.5±0.2	1.4±0.4	1.2±0.3	
	300	1.8±0.5	2.1±0.4	1.7±0.4	1.5±0.4	
	350	2.0±0.4	2.3±0.4	2.1±0.5	1.7±0.5	
	400	2.2±0.5	3.3±0.5	3.8±0.6	3.1±0.6	
	475	1.2±0.3	3.6±0.6	2.6±0.7	2.4±0.5	
SM-21 mal. s.c.	30	2.8±0.2	1.9±0.3	1.5±0.5	1.2±0.5	38.9
	40	2.2±0.4	1.6±0.6	1.2±0.4	1.2±0.4	
	50	1.6±0.6	2.2±0.4	2.6±0.5	2.4±0.5	
	60	1.7±0.4	3.5±0.5	4.3±0.4	4.4±0.6	
PG-9 mal. s.c.	40	1.8±0.6	1.2±0.5	0.8±0.4	1.3±0.5	43.5
	45	3.1±0.6	2.4±0.8	1.3±0.5	0.8±0.4	
	50	2.2±0.4	2.2±0.6	2.7±0.6	2.8±0.4	
SM-32 oxa. s.c.	40	1.6±0.5	1.2±0.6	1.4±0.3	1.2±0.4	37.8
	45	2.5±0.4	2.0±0.3	2.3±0.3	2.0±0.5	
	50	1.8±0.4	1.8±0.4	2.6±0.6	2.6±0.5	

Ošetření	Horká deska (52,5°C) ošetření /n/			
	před	po ošetření		
	ošetření	15 min	30 min	45 min
salinický r.	14.4±1.5	15.6±1.7	14.0±1.6	15.2±1.5
10 ml/kg i.p.	(5)	(5)	(5)	(5)
salinický r.	14.4±0.5	14.6±0.7	15.4±0.8	13.2±0.7
10 ml/kg s.c.	(20)	(20)	(20)	(20)
morfín HCl	13.7±1.1	22.7±1.8^	35.6±2.0*	31.8±1.9*
8 mg/kg i.p.	(8)	(8)	(8)	(8)
HCl	14.5±1.2	24.1±1.3^	37.1±1.9*	35.2±1.6*
8 mg/kg s.c.	(11)	(11)	(11)	(11)
Di-phenhydramin	13.8±0.7	21.6±2.5^	17.7±1.6	17.1±1.8
20 mg/kg i.p.	(10)	(10)	(10)	(10)
Di-phenhydramin	13.7±0.8	23.6±2.6^	18.0±1.4	18.7±2.1
20 mg/kg s.c.	(10)	(10)	(10)	(10)
Clomipr. HCl	14.2±0.7	24.8±2.8*	25.2±2.2*	23.2±2.1^
20 mg/kg i.p.	(10)	(10)	(10)	(10)
Clomipr. HCl	15.0±0.8	17.4±1.1	19.3±0.9^	16.5±0.8
20 mg/kg s.c.	(10)	(10)	(10)	(10)
Ketorol. trom.	14.0±0.9	26.5±3.4*	19.6±1.4^	17.7±1.5
175 mg/kg i.p.	(10)	(10)	(10)	(10)
Ketorol. trom.	13.7±0.6	16.3±1.1	15.0±1.2	15.1±1.6
175 mg/kg s.c.	(10)	(10)	(10)	(10)
SM-21 maleat	14.4±0.9	36.7±2.1*	32.0±2.2*	25.9±2.7*
40 mg/kg i.p.	(8)	(8)	(8)	(8)
SM-21 maleat	14.8±0.8	38.9±2.9*	31.3±2.5*	29.4±3.3*
40 mg/kg s.c.	(16)	(16)	(16)	(16)
PG-9 maleat	13.8±0.8	42.5±2.5*	39.7±2.1*	26.7±3.5*
40 mg/kg i.p.	(10)	(10)	(10)	(10)
PG-9 maleat	15.3±1.8	39.3±3.4*	35.1±2.8*	33.3±2.6*
40 mg/kg s.c.	(18)	(18)	(18)	(18)
SM-32 oxalat	16.4±0.9	35.5±3.0*	33.5±2.6*	24.4±1.9*
35 mg/kg i.p.	(10)	(10)	(10)	(10)
SM-32 oxalat	14.5±0.8	38.7±3.5*	36.4±3.2*	25.7±2.9
35 mg/kg s.c.	(10)	(10)	(10)	(10)

Vliv SM-21, PG-9 a SM-32 na test myš na horké desce se srovnává se účinností analgetického účinku.
Test byl proveden při nejvyšších dávkách analgetik v testu potrubní tyčky jak je uvedeno v tab.1. ED_{50} a DL_{50} vzhledem k salinické kontrole. Počet myši je v závorkách.
Morfin: clomipramin, ketorolac, trometamin, ketorolac trometamin.

Tabulka 3

Látka	Účinnost jako analgetikum		<u>ED₅₀</u>		<u>DL₅₀</u>	
	(morfin = 100)		(mg/kg)	(μ mol/kg)	(mg/kg)	(μ mol/kg)
	<u>M.E.</u>	<u>AUC</u>				
morfin HCl s.c.	100	100	4.4	13.6	531 s.c.	1650
Difenhydramin s.c.	43	28	12.3	48.1	127 s.c.	497
Clomipramin HCl s.c.	19	17	13.6	38.7	44 i.v.	125
Ketorolac Trometamin i.p.	55	46	125	332	473 i.p.	1257
SM-21 Maleat s.c.	111	111	21.2	46.8	400 s.c.	883
PG-9 Maleat s.c.	106	123	20.6	44.2	175 s.c.	373
SM-32 Oxalat s.c.	107	120	16.6	37.3	260 s.c.	584

Účinnost, účinnost a toxicita SN-21, PS-2 a SN-32
ve srovnání se čtyřmi základními referenčními analgetickými
látkami byly testovány na myši. Jako analgetický test byl
použit test na nocní spánek /52,3 °C/.

Účinnost byla srovnávána s účinností morfinu /považována
za hodnotu 100%. Srovnání látky bylo provedeno při nejvyšší
dávce, která byla nalazena jako neúčinná v testu s rotující tyč-
kou /morfin 100 mg/kg s.c., difenhydramin 20 mg/kg s.c.,
clomipramin 100 mg/kg, ketorolac trometamin 175 mg/kg i.p.,
SN-21 malešit 40 mg/kg s.c., PS-2 malešit 40 mg/kg s.c. a
SN-32 malešit 10 mg/kg s.c./.

1.1.3 = maximální analgetický účinek /srovnání provedeno
podle nejvyššího příjmu analgesie bez ohledu na dobu po po-
žití látky/.

1.1.4 = účinek při křivce /srovnání bylo provedeno jak
podle intenzity tak trvání analgetického účinku/.

ED50 = poloviční účinná dávka, která vyvolává 50% analgetický
efekt, který je možné získat za prvního nejvyššího dávky,
která byla neúčinná v testu s rotující tyčí.

Tabulka 4

Test svíjení vyvolaného kyselinou octovou

Děložnění	počet svíjení	procento inhibice	činnost jako analg. (morfín = 100)	ED50	
				(mg/kg)	(μ mol/kg)
saliniová r. 10 ml/kg	34.2 $\pm$ 1.4 (18)	0	0	--	--
Morfín HCl 8 mg/kg s.c.	8.6 $\pm$ 1.9* (12)	74.8	100	2.7	8.4
DFD 20 mg/kg s.c.	24.6 $\pm$ 2.4* (10)	28.1	38	7.8	30.5
Clom. HCl 20 mg/kg s.c.	18.2 $\pm$ 2.1* (10)	46.8	63	9.7	27.6
Ketorolac trom. 10 mg/kg i.p.	6.3 $\pm$ 1.4* (10)	81.6	110	8.3	22.0
Ketorolac trom. 175 mg/kg i.p.	0.3 $\pm$ 0.3* (10)	99.1	133	8.3	22.0
SM-21 maleat 40 mg/kg s.c.	11.4 $\pm$ 1.6* (13)	67.3	90	21.5	47.4
PG-9 maleat 40 mg/kg s.c.	6.1 $\pm$ 1.6* (16)	82.2	110	16.3	34.8
SM-32 oxalat 35 mg/kg s.c.	5.5 $\pm$ 2.1* (10)	83.4	111	15.9	35.7

Uliv SN-01, SN-02 a SN-03 na test svíjení s myší vyvolaného kyselinou octovou ve srovnání se čtyřmi účinnými analgetickými látkami. Test byl proveden s nejvyšší dávkou, která byla neúčinná v testu s rotující tyčkou jak je uváděno v tabulce 1.

UD 50: Dávková účinná látka je taková, která produkuje 50% analgetický efekt, který je možné získat za použití nejvyšší dávky, která byla neúčinná v testu s rotující tyčkou. Roztok kyseliny octové = 0,3% obj./obj.

* $p < 0,01$ ve srovnání se salinickými kontrolami. Počet myší je v závorkách.

clom. = clomipramin, Ketoc. troc. = ketocetolac bromatania,

DDP = difenhydramin

Tabulka 8

Stlačení tlakové krcy /g/

Ošetření	Před ošetřením	Po ošetření		
		15 min	30 min	45 min
salinický s. 10 ml/kg i.p.	58.0±4.0 (15)	61.2±6.2 (15)	59.8±2.2 (15)	61.6±1.8 (15)
Morfin HCl 5 mg/kg i.p.	56.5±4.5 (10)	112.3±4.8* (10)	118.0±5.4* (10)	107.0±3.8* (10)
Difenhydramin 15 mg/kg i.p.	64.0±5.8 (5)	72.6±6.8 (5)	70.0±5.4 (5)	68.0±6.6 (5)
Clomipramin 25 mg/kg i.p.	62.3±4.6 (6)	85.0±6.8^ (6)	99.0±6.6* (6)	91.7±7.4^ (6)
Ketorolac tromet. 100 mg/kg i.p.	63.0±4.1 (9)	59.3±5.6 (9)	97.4±6.2* (9)	74.6±5.8 (9)
SM-21 maleat 20 mg/kg i.p.	59.0±4.3 (8)	93.1±4.0* (8)	93.4±5.4* (8)	92.3±6.4^ (8)
PG-9 maleat 20 mg/kg i.p.	54.4±3.0 (8)	62.2±6.0 (8)	62.4±4.8 (8)	62.8±4.2 (8)
SM-32 maleat 20 mg/kg i.p.	56.0±3.1 (7)	86.2±4.0^ (7)	92.0±6.1* (7)	69.0±4.8 (7)

Vliv D1-21, P3-1 a S3-22 v testu stlačení tlakovky u 18/3
ve srovnání se čtyřmi základními analgetickými látkami.
Test byl prováděn za použití nejvyšší dávky, která nepoškodí-
kuje nervní systém a krys. Vězenci, kteří nebyli srovná-
nani se zvířaty, která byla ošetřena, nebyli schopni volič-
ševac nosi slavní skupinaci. $P < 0,01; \Delta P < 0,05$ v porovnání
se salinickou kontrolou. Počet krys je v závorkách.
Ketorolac tromet. = ketorolac trometamin

Tabulka 6

Ošetření	Test vrskání ocasem u krys			
	před ošetřením	po ošetření 15 min	30 min	45 min
salinický s. 10 ml/kg i.p.	3.1±0.1 (14)	3.1±0.2 (14)	2.8±0.1 (14)	2.7±0.1 (14)
morfin HCl 5 mg/kg i.p.	3.1±0.01 (9)	5.9±0.5* (9)	8.2±0.6* (9)	7.8±0.5* (9)
Di Benhydramin 15 mg/kg i.p.	3.2±0.1 (9)	2.9±0.2 (9)	2.5±0.2 (9)	2.5±0.1 (9)
Clomipr. HCl 25 mg/kg i.p.	2.7±0.1 (9)	2.9±0.2 (9)	2.6±0.1 (9)	2.6±0.2 (9)
Ketorolac tromet. 100 mg/kg i.p.	2.8±0.1 (8)	3.3±0.2 (8)	3.2±0.2 (8)	2.6±0.3 (8)
SM-21 maleat 20 mg/kg i.p.	3.1±0.2 (8)	3.6±0.2 (8)	4.6±0.4^ (8)	4.9±0.4^ (8)
PG-9 maleat 20 mg/kg i.p.	3.2±0.1 (8)	3.3±0.2 (8)	2.9±0.4 (8)	3.0±0.3 (8)
SM-32 oxalat 20 mg/kg i.p.	3.2±0.2 (7)	3.1±0.5 (7)	4.7±0.6^ (7)	4.3±0.5^ (7)

Vliv SN-21, PS-9 a SN-32 v testu stlačení tlapky ve srovnání se čtyřmi referenčními základními analgetickými látkami.

Test byl proveden za použití nejvyšší dávky, která nenodifikuje normální chování krys. Výzkumníci, kteří nebyli seznámeni se zvířaty, která byla ošetřena, nebyli schopni rozlišit mezi různými skupinami.

* $P < 0,01$, $\wedge P < 0,05$ ve srovnání se salinickými kontrolami.

Clomipr = clomipramin, Ketorolac bromid = brometanin

Počet krys je v závorkách.

Tabulka 7
Stlačení tlapky a morčet /g/

	před ošetřením	po ošetření		
		15 min	30 min	45 min
salinický s. 10 ml/kg	44.6±3.6 (10)	41.4±2.8 (10)	43.6±3.8 (10)	42.0±2.4 (10)
SM-21 maleat 20 mg/kg i.p.	40.0±2.2 (5)	92.8±4.0* (5)	110.0±6.6* (5)	64.0±6.2 (5)
PG-9 maleat 20 mg/kg i.p.	42.0±2.0 (4)	94.6±4.4* (4)	83.0±6.8^ (4)	42.8±5.6 (4)

Vliv SM-21 a PG-9 v testu stlačení tlapky a morčet.

* $P < 0.01$; ^ $P < 0.05$: ve srovnání se salinickými kontrolami.

Počet morčet je v závorkách.

Tabulka 2

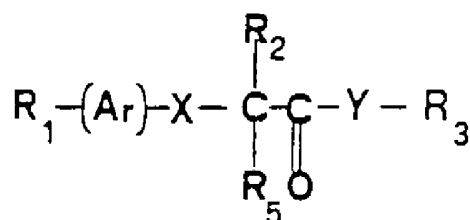
Vliv SM-21, morfinu a baclofenu na krysu s lézí v
nucleus basalis magnocellularis /NBM/ měřeno za použití
testu stlačení tlapky

ošetření i.p.	tlak na tlapku u krys /g/			
	před	po ošetření		
	ošetřením	15 min	30 min	45 min
salinický r. 10 ml/kg /původní/	67.0±3.2 (18)	68.5±2.0 (18)	66.4±3.2 (18)	65.0±3.0 (18)
SM-21 /původní/ 30 mg/kg	62.8±4.0 (9)	109.6±4.8*	87.5±5.2^	67.8±4.4 (9)
SM-21 /zdánl./ 30 mg/kg	68.7±4.3 (6)	104.9±4.6*	93.4±5.3^	63.9±5.1 (6)
SM-21 /léze/ 30 mg/kg	67.7±4.4 (8)	75.1±5.8 (8)	68.3±4.9 (8)	67.2±3.9 (8)
morfin /původní/ 5 mg/kg	65.5±3.8 (6)	82.5±5.8^	125.0±4.3*	124.0±5.2* (6)
morfin /léze/ 5 mg/kg	72.4±3.6 (5)	88.0±4.8^	140.4±5.3*	138.8±5.5* (5)
Baclofen /zdánl./ 4 mg/kg	74.8±4.8 (6)	108.7±6.6*	132.8±5.9*	124.7±5.8* (6)
Baclofen /léze/ 4 mg/kg	71.0±3.9 (6)	117.4±6.4*	137.9±4.8*	131.8±5.7* (6)

počet krys v závorkách ^P<0.05, *P<0.01 ve srovnání
se salinickým roztokem.

Každá hodnota představuje průměr alespoň ze dvou pokusů.

Tabulka 9



č.	značka	Ar	R ₁	R ₂	R ₅	R ₃ ^{a)}	X	Y	sůl	analgetická aktivita b)
1	NR ₁₀₀	fenyl	4-F	CH ₃	H	A	O	O	Citrat	----
2	SM ₁₅	"	4-Br	CH ₃	H	A	O	O	Oxalat	--
3	SM ₁₉	"	4-CF ₃	CH ₃	H	A	O	O	Oxalat	.
4	NR ₉₅	"	4-SCH ₃	CH ₃	H	A	O	O	Maleat	.
5	SS ₂₆	"	4-CN	CH ₃	H	A	O	O	Maleat	--
6	SS ₁₀	"	3.4-Cl	CH ₃	H	A	O	O	Maleat	-
7	SM ₁₂	"	3-Cl	CH ₃	H	A	O	O	Oxalat	--
8	SM ₂₁	"	4-Cl	C ₂ H ₅	H	A	O	O	Maleat	----
9	AC ₁₅	"	4-F	C ₂ H ₅	H	A	O	O	Citrat	----
11	SS ₁₂	"	H	CH ₃	H	A	S	O	Maleat	--
12	SS ₂₀	"	4-Cl	CH ₃	H	A	S	O	Maleat	---
13	SM ₁₇	"	4-Br	CH ₃	H	A	S	O	Oxalat	----
14	SM ₂₃	"	4-F	CH ₃	H	A	S	O	Oxalat	--
15	SS ₂₁	"	4-CH ₃	CH ₃	H	A	S	O	Maleat	.
16	SM ₁₃	"	H	C ₂ H ₅	H	A	S	O	Oxalat	----
17	SM ₁₈	"	4-Cl	C ₂ H ₅	H	A	S	O	Oxalat	---
18	AC ₁₁	"	4-Cl	CH(CH ₃) ₂	H	A	S	O	Maleat	-

č.	značka	Ar	R ₁	R ₂	R ₅	R ₃ ^{a)}	X	Y	sůl	analgetická aktivita ^{b)}
19	SS ₂₉	"	H	CH ₃	H	A	NH	O	HCl	+++
20	AC ₅	"	4-Cl	CH ₃	H	A	NH	O	Oxalat	+
21	AC ₆	"	4-Cl	CH ₃	H	A	NCH ₃	O	Maleat	--
22	AC ₁₃	"	4-Cl	C ₂ H ₅	H	A	NCH ₃	O	Maleat	++++
23	SS ₁₆	"	4-Cl	CH ₃	H	A	O	NH	HCl	+
25	PG ₃	"	4-Cl	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+++
26	PG ₉	"	4-Br	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	++++
27	PG ₄	"	4-NO ₂	CH ₃	H	A	-	O	HCl	+
28	PG ₅	"	4-NH ₂	CH ₃	H	A	-	O	HCl	+
29	PG ₁₈	"	4-OCH ₃	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+
30	PG ₂₁	"	4-F	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+++
31	PG ₁₆	"	4-CH ₂ CHMe ₂	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+
32	PG ₁₃	"	3-Cl	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+++
33	PG ₁₄	"	2-Cl	CH ₃	H	A	-	O	Maleat	+++
34	PG ₂₂	"	2-Br	CH ₃	H	A	-	O	HCl	--
35	PG ₂₄	"	4-Br	C ₂ H ₅	H	A	-	O	Maleat	+++
38	SM ₂₅	"	4-Cl	CH ₃	CH ₃	A	O	O	Oxalat	--
39	GC ₉	"	4-Cl	CH ₃	H	B	O	COO	Maleat	--
40	GC ₁₁	"	4-Cl	C ₂ H ₅	H	B	O	COO	Oxalat	--
41	AC ₁₉	S- naftyl	H	CH ₃	H	A	O	COO	Maleat	---
43	AC ₂₁	"	6-Br	C ₂ H ₅	H	A	O	COO	Maleat	-

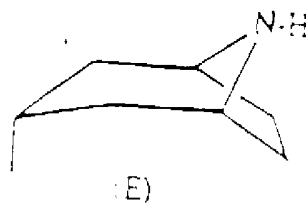
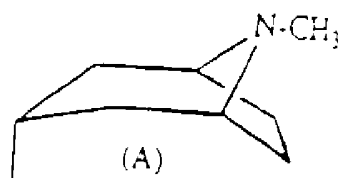
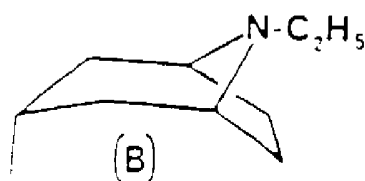
Tabulka 10

Enantiomery racemických produktů z tabulky 9

č. značka	R_1	R_2	$R_3^{a)}$	R_5	X	Y	sůl	analgetické aktivita b)
44 (R) ET ₁₄₂ (+)	4-Cl	CH ₃	A	H	O	O	Maleat	+++
45 (S) ET ₁₄₂ (-)	4-Cl	CH ₃	A	H	O	O	Maleat	++
46 (R) SS ₂₀ (+)	4-Cl	CH ₃	A	H	S	O	Maleat	+++
47 (S) SS ₂₀ (-)	4-Cl	CH ₃	A	H	S	O	Maleat	++
48 (R) SM ₃₅ (+)	4-Cl	C ₂ H ₅	A	H	S	O	Maleat	+++
49 (S) SM ₃₅ (-)	4-Cl	C ₂ H ₅	A	H	S	O	Maleat	++
50 (R) NR ₁₀₀ (+)	4-F	CH ₃	A	H	O	O	Citrat	++++
51 (S) NR ₁₀₀ (-)	4-F	CH ₃	A	H	O	O	Citrat	+++
52 (R) SM ₂₁ (+)	4-Cl	C ₂ H ₅	A	H	O	O	Maleat	
53 (S) SM ₂₁ (-)	4-Cl	C ₂ H ₅	A	H	O	O	Maleat	
54 (R) SM ₃₂ (+)	H	C ₂ H ₅	A	H	S	O	Oxalat	
55 (S) SM ₃₂ (-)	H	C ₂ H ₅	A	H	S	O	Oxalat	

K tabulkám 9 a 10:

a) A, B a E jsou:

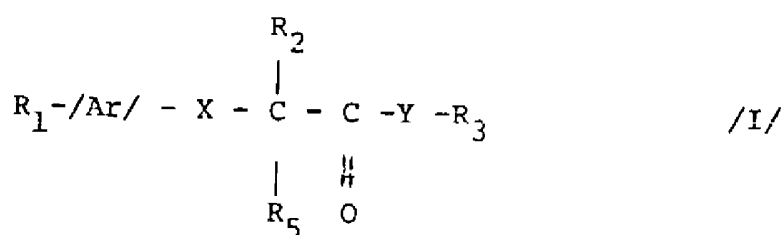


b/ stupeň analgesie, vyjádřen jako setrvání na horké
desce, získaný při max.dávce neovlivňující chování myši:
setrvání pod nebo rovno 19" neaktivní

"	"	"	"	25"	+
"	"	"	"	30"	++
"	"	"	"	35"	+++
"	nad			35"	++++

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde Ar = fenyl nebo beta-naftyl,

R_1 = jeden nebo více substituentů fenylového nebo beta-naftylového jádra, výhodně v para poloze a vybraný ze skupiny, zahrnující H, CH_3 , $CH_2-CH/CH_3/2$, $O-CH_3$, Cl, F, Br, CF_3 , NH_2 , $S-CH_3$, $SO-CH_3$, CN, NO_2 ,

R_2 = H, CH_3 , C_2H_5 , $CH/CH_3/2$,



kde R_4 = H, CH_3 , C_2H_5 ,

R_5 = H, CH_3 ,

X = není přítomen, O, S, NH, NCH_3 ,

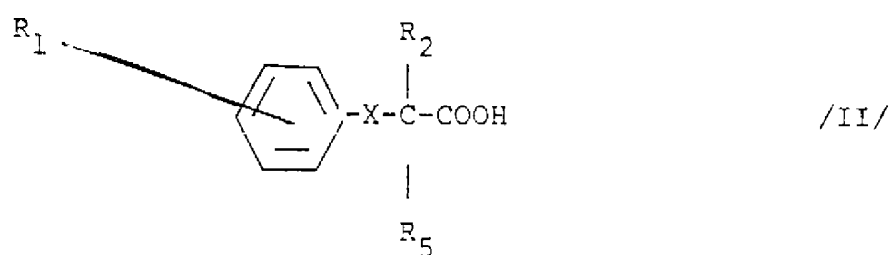
Y = O, NH,

jak v racemické formě tak v isomerních enantiomerních formách.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde R_3 je 3- α tropanil .

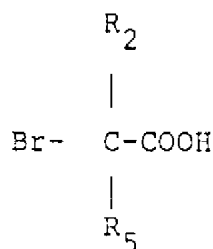
3. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, kde
Ar = fenyl a X = O nebo S,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se převede
odpovídající karboxylová kyselina vzorce II

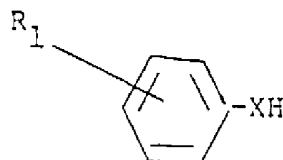


na chlorid reakcí se SOCl_2 , s následující reakcí acyl-
chloridu se sloučeninou vzorce HYR_3 , provedenou za přítom-
nosti báze složky.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se karboxylová kyselina obecného vzorce II
získá z α -bromalkanové kyseliny obecného vzorce

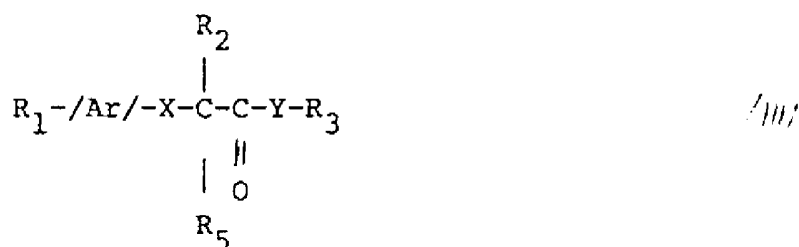


reakcí, za přítomnosti báze substance, s fenolem
nebo thiofenolem obecného vzorce



kde X=O nebo S.

5. Analgetické a. nootropní farmaceutické přípravky,
obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného
vzorce I



kde Ar = fenyl nebo beta-naftyl,

R_1 = jeden nebo více substituentů fenylového nebo beta-naftyl-
tylového jádra, výhodně v para-poloze, a vybraný ze skupiny
zahrnující H, CH_3 , $CH_2-CH-CH_3/2$, $O-CH_3$, Cl,
F, Br, CF_3 , NH_2 , $S-CH_3$, CN, NO_2 ,
 $R_2 = H$, CH_3 , C_2H_5 , $CH/CH_3/2$,



kde $R_4 = H$, CH_3 , C_2H_5 ,

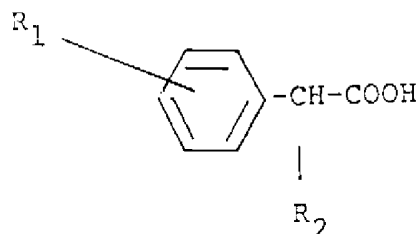
$R_5 = H$, CH_3 ,

X = nepřítomen, O, S, NH, NCH_3 ,

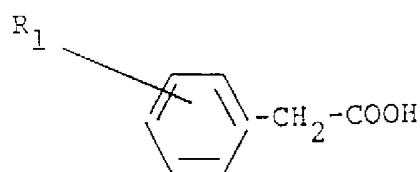
Y = O, NH,

jak v racemické formě tak v isomerních enentio-
merních formách.

6. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, kde Ar = fenyl, X není přítomen a $R_5 = H$, v y z n a č u j í c í s e t í m, že odpovídající výchozí sloučenina obecného vzorce



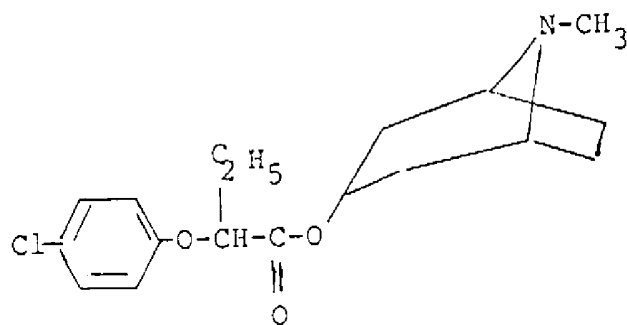
se získá esterifikací odpovídající kyseliny



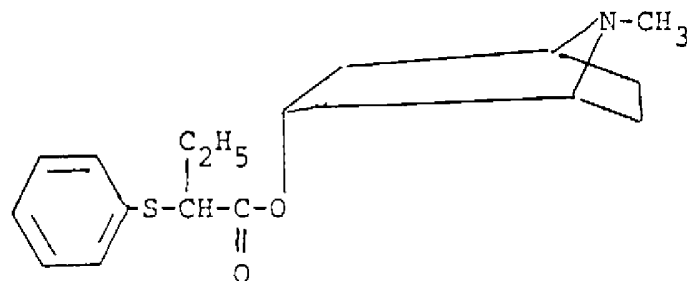
s mentholem, alkylací mentholového esteru s alkyljodidem R_2I a nakonec hydrolýzou alkylovaného mentholového esteru.

7. Farmaceutické přípravky podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují vhodné přísady pro podání orální, intramuskulární, subkutánní, intravenosní cestou nebo jako čípky.

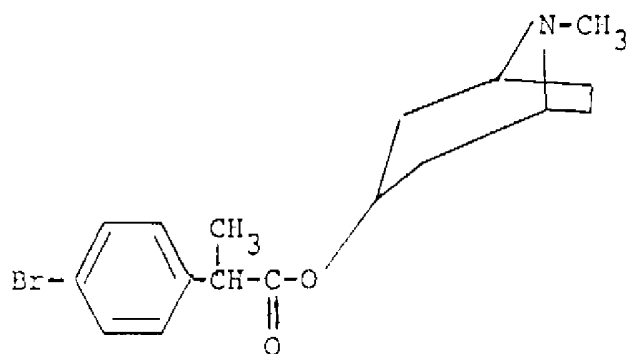
8. Přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složkou je následující sloučenina



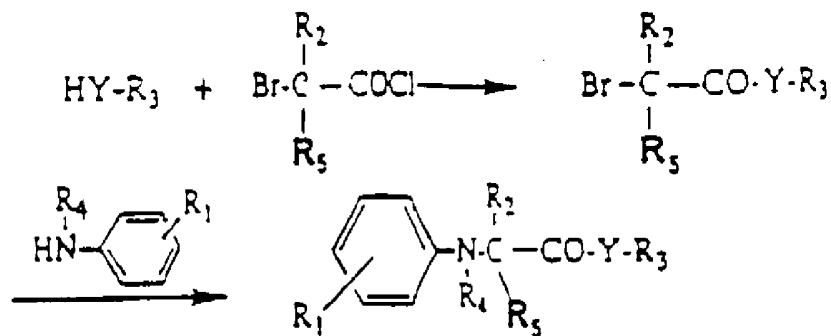
9. Přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivní složkou je následující sloučenina



10. Farmaceutické přípravky podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že aktivní složkou je následující sloučenina



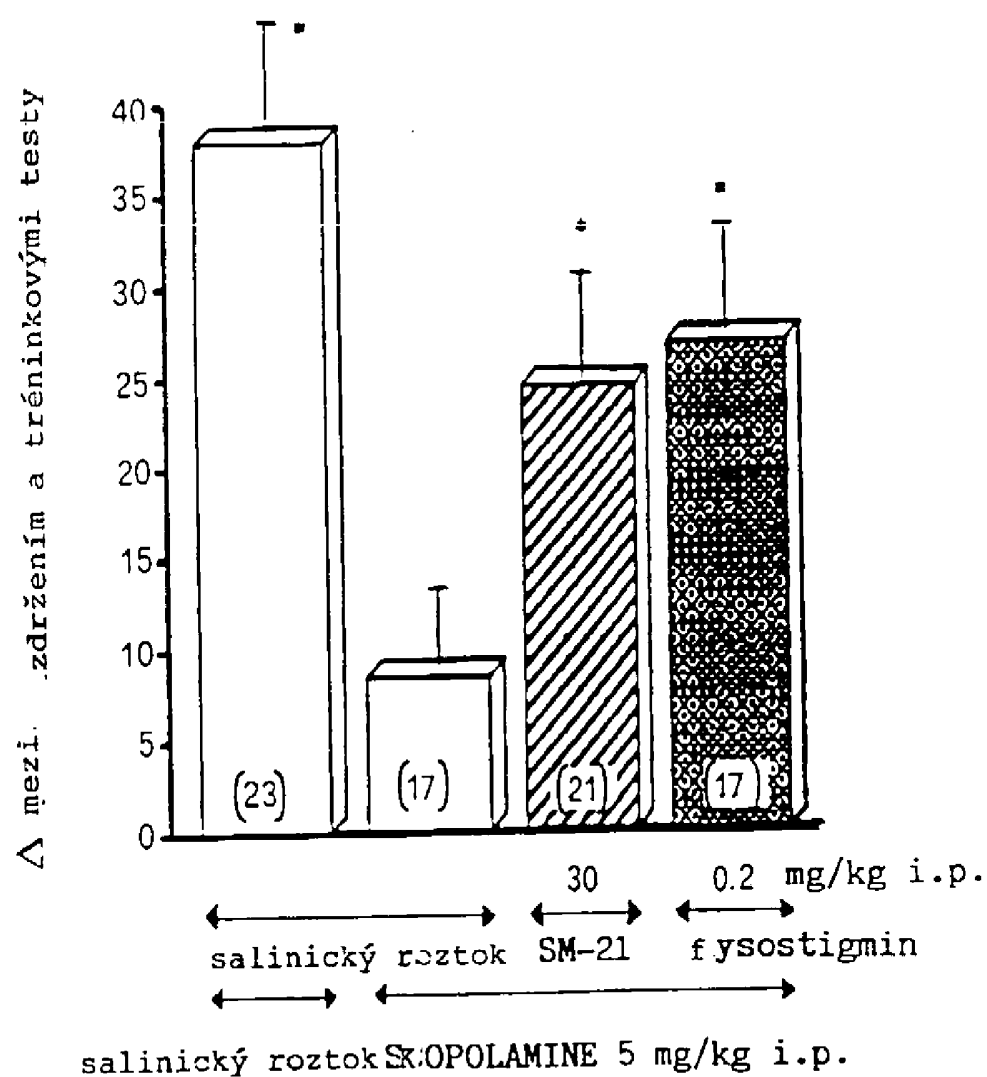
11. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, kde Ar = fenyl a X je -NH nebo -NCH₃, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje následující reakční stupně:



kde R₄ je H nebo CH₃.

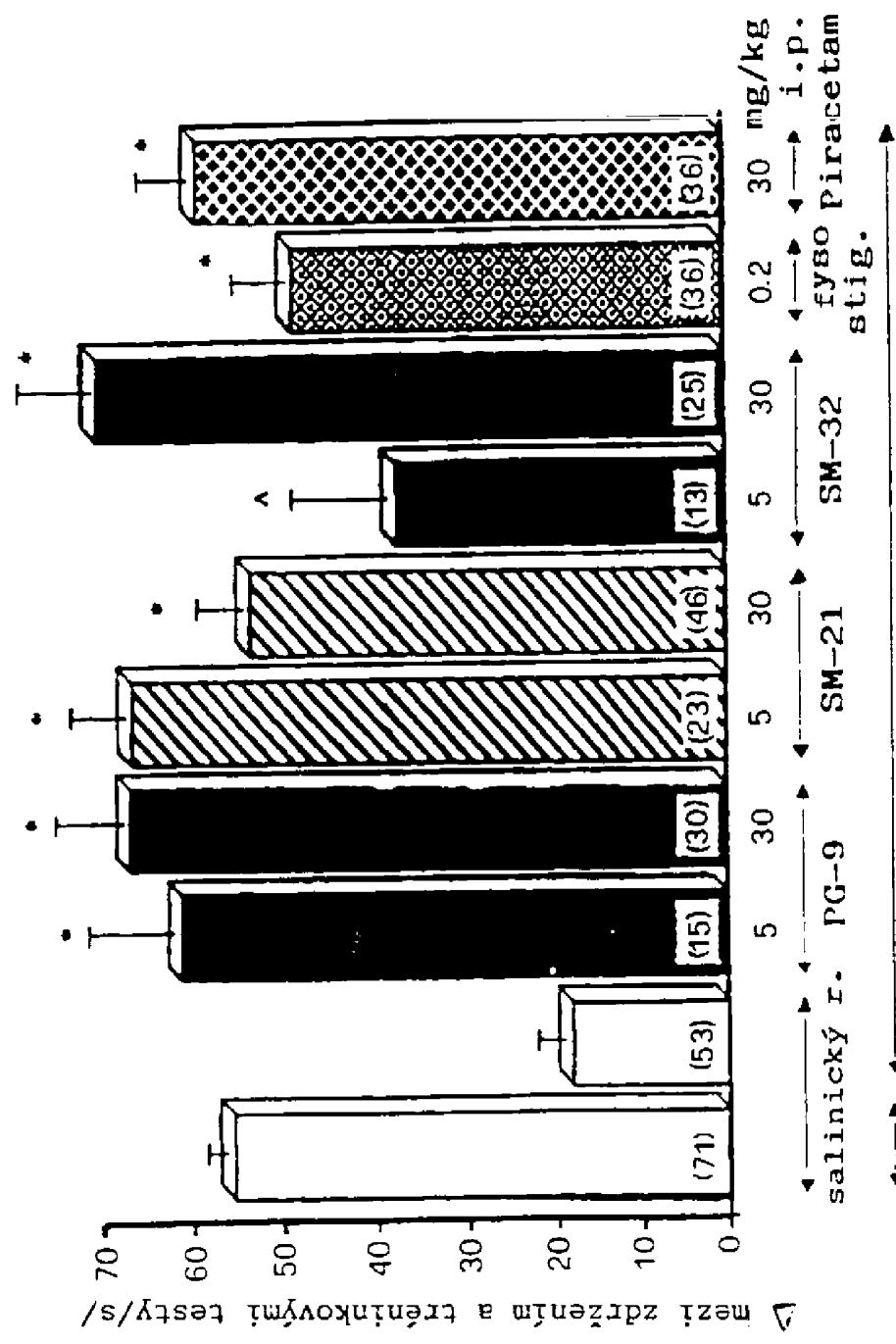
1/8

Obr. 1



* $P < 0.05$ ve srovnání se (-)-skopolamine m ošetřenou myší

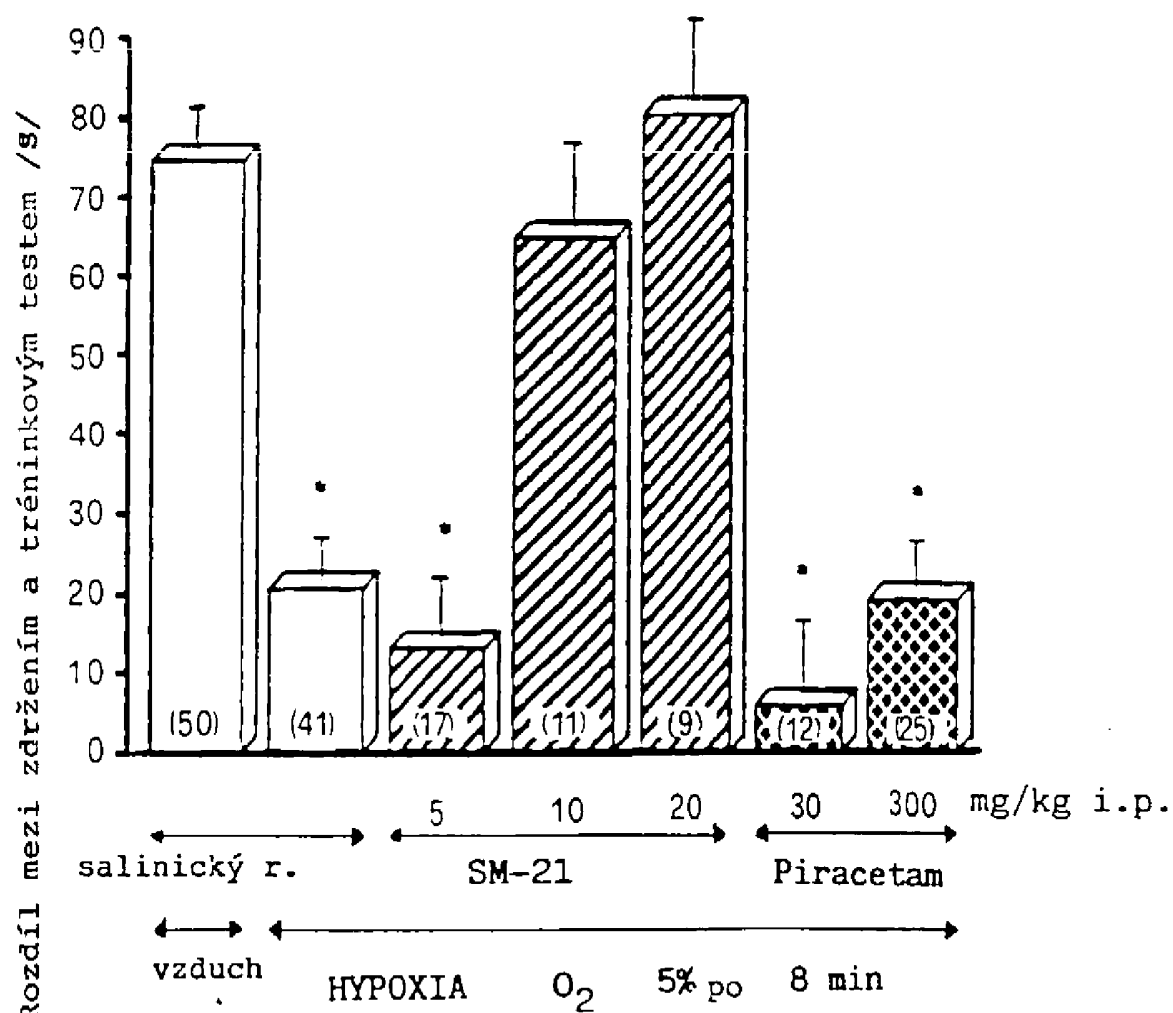
Obr. 2



^p<0.05, *p<0.01 ve srovnání s dicyclominem ošetřenou myši

3/8

Obr. 3

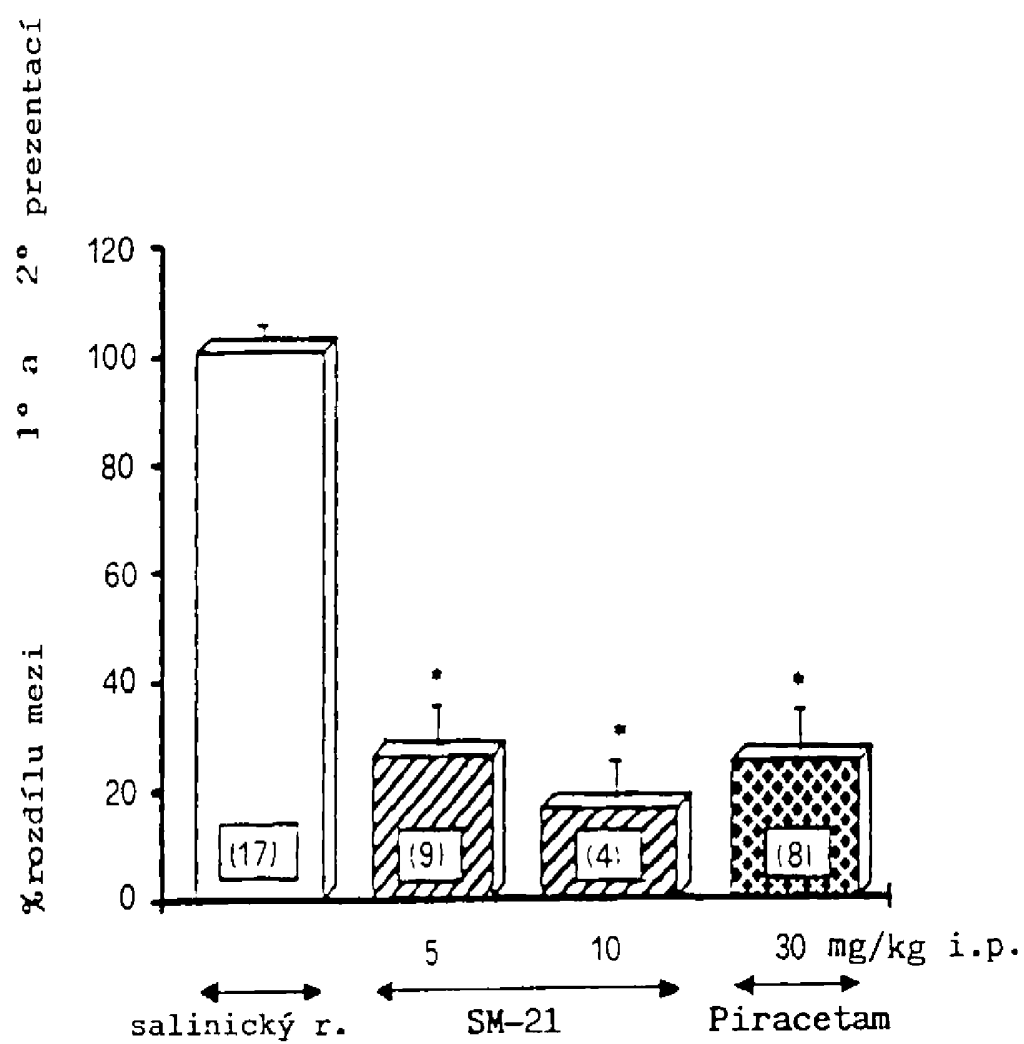


* $P < 0.001$ ve srovnání se salinickými kontrolami

náhradní list

4/8

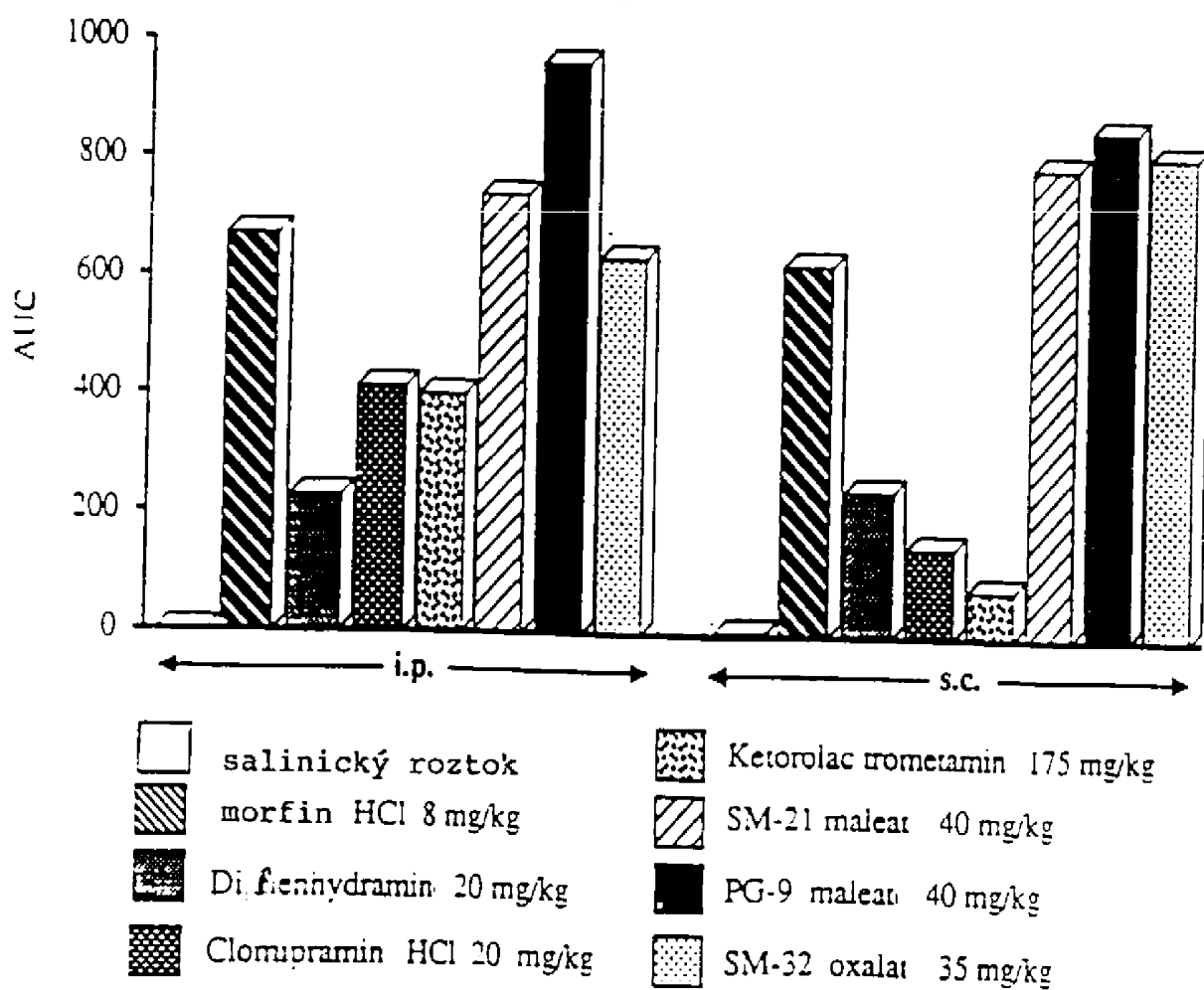
Obr. 4



* $P < 0.01$ ve srovnání se salinickým roztokem ošetřenými krysami

5/8

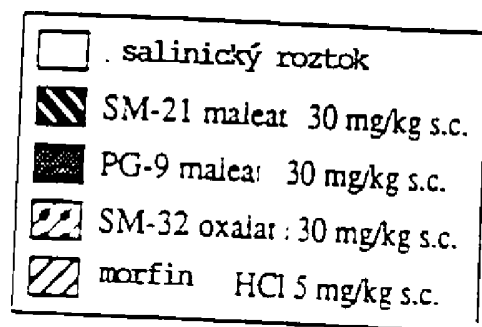
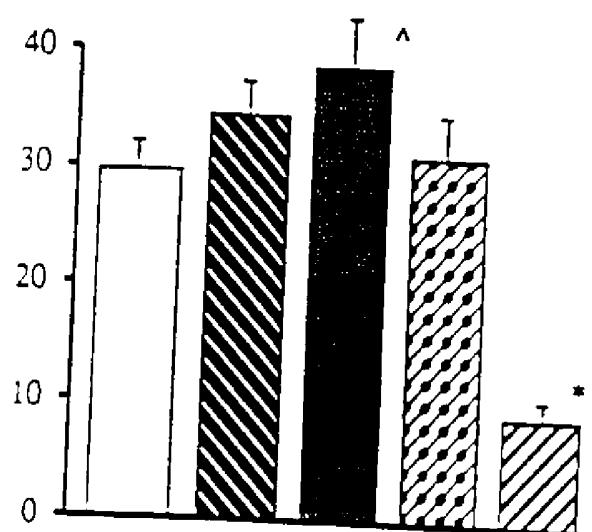
Obr. 5



6/8

Obr. 6

vzdálenost /cm/ od pyloru překonaná potravou s aktivním uhlím

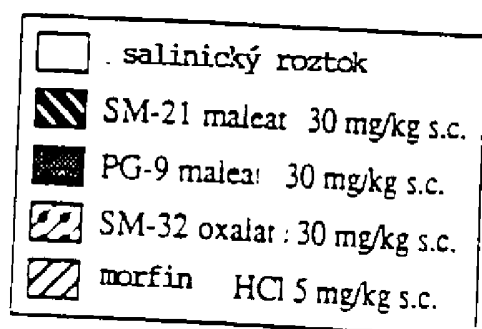
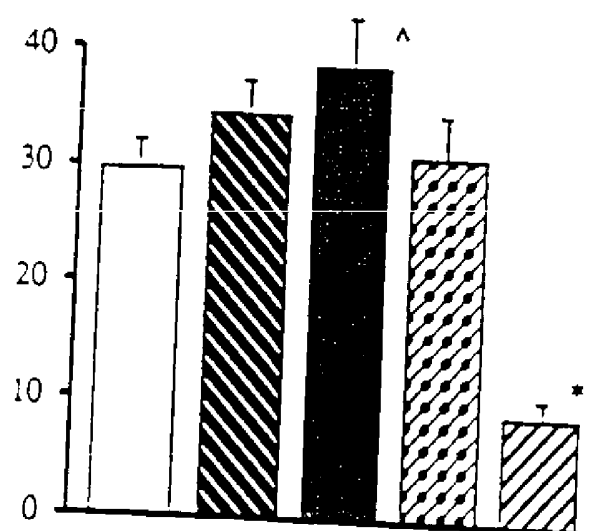


^P<0.05; *P<0.01 ve srovnání se salinickým roztokem

6/8

Obr. 6

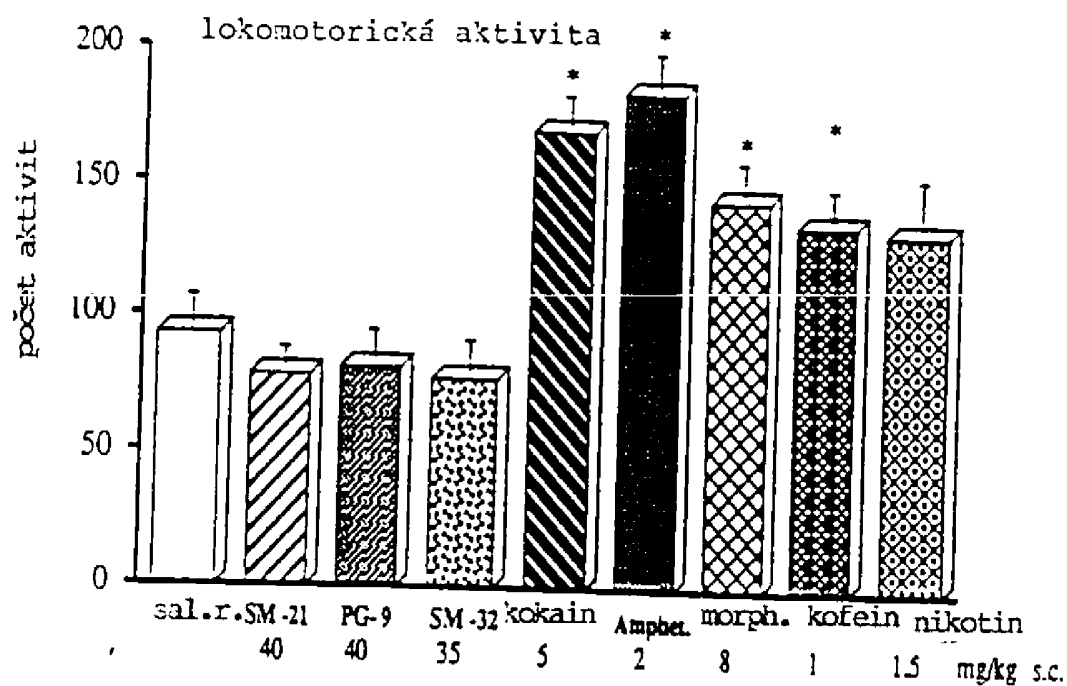
vzdálenost /cm/ od pyloru překonaná potravou s aktivním uhlím



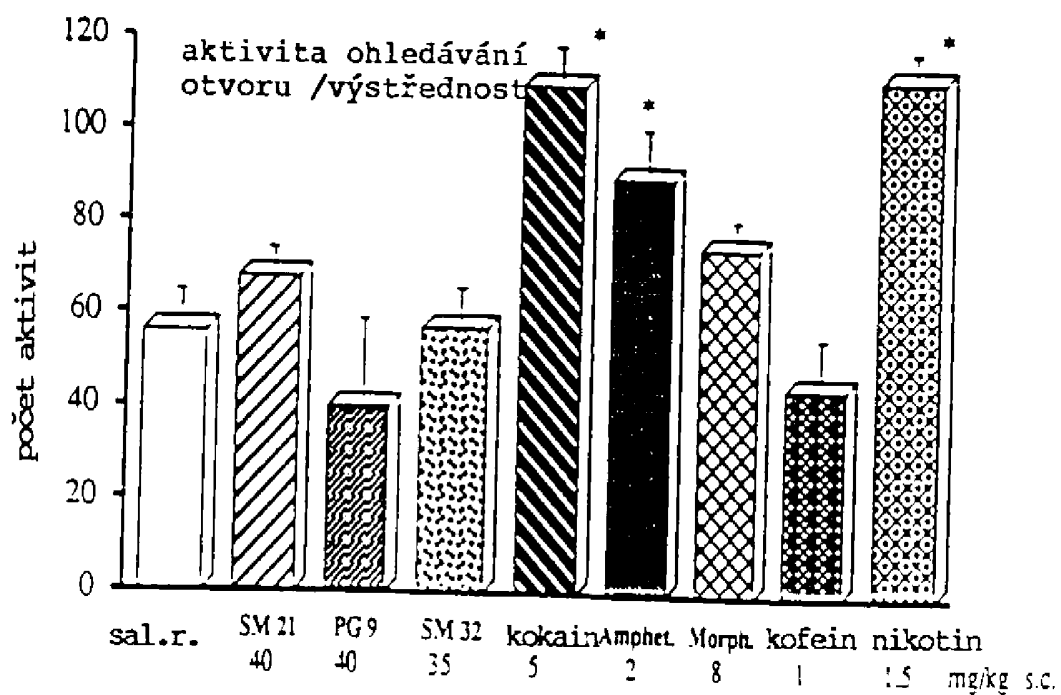
* $P < 0.05$; * $P < 0.01$ ve srovnání se salinickým roztokem

7/8

Obr. 7



Obr. 7 Bis



Amphet. = amfetamin, Morph. = morfin

* $P < 0.05$ ve srovnání s kontrolami