



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

243480

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 09 81
(21) PV 662-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 19 09 80
(188795) Spojené státy americké

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 49/385

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu

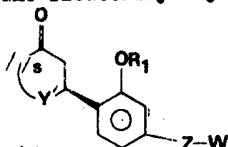
JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY, MELVIN LAWRENCE SHERMAN,
LEBYARD, CONNECTICUT /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob přípravy nových 3-[2-hydroxy-4-(substituovaných)fenyl]-4 nebo
5-(substituovaných)cycloalkanonů

Připravují se meziprodukty pro analgeticky
účinné látky a pro látky proti zvracení.
Připravené sloučeniny mají obecný vzorec

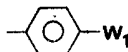


kde znamená

R₁ vodík, benzyl, alkanoyl s 1 až 5 atomy
uhlíku,
s číslo 1 nebo 2,
Y skupinu -CH/R₂^o/CH/R₂^o/- nebo
-CH/R₃^o/CH₂-

kde znamená

R₂ vodík nebo metyl,
R₂^o hydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
R₃^o hydroxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku,
W vodík, pyridylovou skupinu nebo skupinu



kde znamená

W₁ chlor nebo fluor,
za podmínky, že v případě, kdy W znamená
vodík, znamená Z
a/ alkyl s 3 až 13 atomy uhlíku nebo
b/ -/alk₁/-O-/alk₂/n.

243480

kde znamená každé /alk₁/ a /alk₂/ alkylen
s 1 až 13 atomy uhlíku a každé m a n nu-
lu nebo číslo 1, za podmínky, že suma ato-
mů uhlíku v /alk₁/ plus /alk₂/ je alespoň
5 a nejvýše 13 a že alespoň jeden ze symbo-
lů m a n znamená 1, a za podmínky, že
v případě, kdy W neznámá vodík, znamená
Z
a/ alkyl s 3 až 8 atomy uhlíku nebo
b/ -/alk₁/-O-/alk₂/, kde znamená každé
/alk₁/ a /alk₂/ alkylen s 1 až 8 atomy
uhlíku a každé m a n nulu nebo číslo 1,
za podmínky, že suma atomů uhlíku v /alk₁/,
plus /alk₂/ je alespoň 3 a nejvýše 8 a že
alespoň jeden ze symbolů m a n znamená
číslo 1.

Vynález se týká způsobu přípravy nových 3-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]-4-/nebo 5-/substituovaných/cykloalkanonů, které jsou vhodné pro přípravu odpovídajících cykloalkanolů a jejich derivátů účinných jakožto analgetické prostředky a jako prostředky proti zvracení.

Nehledě na současnou dostupnost četných analgetických prostředků se stále hledají nové a zlepšené prostředky pro omezování širokého oboru bolestí a obtíží, které by byly spojeny s minimálními vedlejšími účinky. Nejběžnější používaný prostředek, aspirin, což je prostředek na bázi acetylsalicylové kyseliny, nemá praktického významu proti velkým bolestem a je známo, že má různé, nežádoucí, vedlejší účinky. Jiné analgetické prostředky, jako meperidin, kodein a morfin vykazují zvykovou závislost na podávání. Potřeba zlepšeného a účinného analgetického prostředku je proto naprosto jasná.

Sloučeniny, použitelné jako analgetické prostředky, jako uklidňovací prostředky, sedativa, jako prostředky proti úzkosti a/nebo jako prostředky proti křečím, jako diuretika a jako prostředky proti průjmům, jsou popsány v belgickém patentovém spise číslo 870 404 a 870 402, které byly oba uděleny 12. března 1979. Belgický patentový spis číslo 870 404 popisuje 3-[2-hydroxy-4-/substituované/fenyl]cyklohexanony a cykloalkanoly, které mohou mít v poloze 4 cykloalkanonového nebo cykloalkanolového zbytku jakožto substituent alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, fenyllovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu; nebo mohou mít v poloze 5 alkylový substituent. Belgický patentový spis číslo 870 402 popisuje určité fenoly substituované v poloze 2 acyklickými substituenty, zvláště popisuje 2-/hydroxyalkyl-4-/substituované fenoly a 2-/oxyalkyl-4-/substituované fenoly.

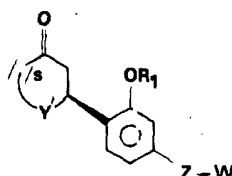
Americký patentový spis, zveřejněný 27. dubna 1971, číslo 3 576 887 popisuje řadu 1-/1'-hydroxy/alkyl-2-/o-hydroxyfenyl/cyklohexanů, které mají vlastnosti potlačující centrální nervový systém.

Je také známa farmakologická účinnost 4-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]naftalen-2-olů a 4-2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]naftalen-2-olů, které jsou vhodné jakožto prostředky ovlivňující centrální nervovou soustavu a jakožto prostředky proti zvracení.

Americký patentový spis číslo 3 974 157 popisuje 2-fenylcyklohexanony, které mohou mít na fenylovém jádru až dva substituenty z oboru zahrnujícího alkylovou skupinu, hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu, jakožto meziprodukty pro přípravu 1-/aminosalkyl-2-fenylcyklohexanolu, který je vhodný jako analgetický prostředek, jako lokální anestetikum a jako prostředek proti arytmiím.

V referátovém časopise Chemical Abstracts 85, 176 952 f /1976/ se odkazuje na četné 3-fenyl a 3-fenylalkylcyklohexanony jakožto meziprodukty pro přípravu 2-aminometyl-3-fenylcyklohexanonů nebo 2-aminometyl-3-fenylalkylcyklohexanonů, které mají analgetické a sedativní působení a kterých se může používat rovněž jako přísad antidepresantních a jako přísad proti křečím.

Vynález se naproti tomu týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce II

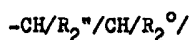


/II/

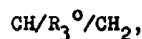
kde znamená

kde znamená

R_1 atom vodíku, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,
 s celé číslo 1 nebo 2,
 Y' skupinu obecného vzorce

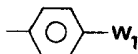


nebo obecného vzorce



kde znamená

R_2'' atom vodíku nebo metylovou skupinu,
 R_2^O hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R_3^O hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku
 W atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

W_1 atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru, za podmínky, že v případě, kdy W znamená atom vodíku, Z znamená
 a/ alkylenovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku nebo
 b/ $-alk_1/m-O-alk_2/n$ skupinu, kde znamená každé $alk_1/$ a $alk_2/$ alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, každé m a n nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíku v $alk_1/$ plus $alk_2/$ je alespoň 5 a nejvýše 13 a že alespoň jeden ze symbolů m a n je 1, a za podmínky, že v případě, kdy W neznamená atom vodíku, Z znamená
 a/ alkylenovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo
 b/ $-alk_1/m-O-alk_2/n$ skupinu, kde znamená každé $alk_1/$ a $alk_2/$ alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, každé m a n nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíku v $alk_1/$ plus $alk_2/$ je alespoň 3 a nejvýše 8 a že alespoň jeden ze symbolů m a n znamená 1.

Skupina symbolu Y' má v cykloalkylovém podílu proměnlivou polohu v tom smyslu, že R_2^O je vždy substituentem v poloze 4 a každé R_2'' a R_3^O je vždy substituentem v poloze 5.

Jak shora uvedeno, týká se vynález rovněž způsobu přípravy farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce II, které obsahují jednu nebo několik zásaditých skupin. Zpravidla takové sloučeniny, ve kterých znamená W pyridylovou skupinu a/nebo skupinu OR_1 znamená zásaditý esterový podíl, jsou vhodné pro přípravu takových adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce II, které mají více než jednu zásaditou skupinu, jsou vhodné pro přípravu polyadičních solí s kyselinami.

Jakožto typické příklady takových farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami se uvádějí soli s minerálními kyselinami, jako jsou hydrochlorid, hydrobromid, síran, fosforečnan, dusičnan; dále soli s organickými kyselinami, jako jsou citrát, acetrát, sulfo-salicylát, tartrát, glykolát, malonát, malát, maleát, pamoát, salicylát, stearát, ftalát, sukcinát, glukonát, 2-hydroxy-3-naftoát, laktát, mandelát a metylsulfonát.

Sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená atom vodíku, jsou zpravidla v roztoku v rovnovážné formě se svými hemiketalovými formami. Ketoformy a hemiketalové formy slouče-

nin obecného vzorce II jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

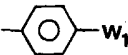
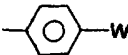
Sloučeniny obecného vzorce II obsahují asymetrické centrum v poloze 3, 4, 5 cykloalkylového podílu a mohou obsahovat ještě další přídavné asymetrické centrum v podílu $-Z-W$ fenylového jádra.

Vztah "trans" mezi substituenty v poloze 3 a 5 a 3 a 5 na cykloalkylovém podílu je výhodnější, jelikož se v těchto případech dosahuje kvantitativně většího biologického působení účinných látek připravitelných z produktů podle vynálezu majících tuto konfiguraci.

Ve shora uvedených vzorcích jsou vyznačeny racemické sloučeniny. Vzorce II jsou považovány však za obecné a zahrnují racemické modifikace sloučenin, připravovaných způsobem podle vynálezu, diastereomerní směsi, čisté enantiomery a diastereomery. Užitečnost racemické směsi, diastereomerní směsi a čistých enantiomerů a diastereomerů se stanovuje biologickým hodnocením, které je následně popsáno.

Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se mohou převádět na odpovídající cykloalkanoly způsobem popsaným v československém patentovém spise číslo /PV 6764-81/.

Se zřetelem na větší biologickou účinnost sloučenin, které se mohou získat ze sloučenin připravených způsobem podle vynálezu, jsou výhodnými sloučeninami obecného vzorce II, kde znamená R_1 atom vodíku, R_2 atom vodíku nebo metylovou skupinu, každé R_2^O a R_3^O vždy hydroxyalkylovou skupinu a Z a W mají tento význam;

Z	m	n	W
alkylenová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku	-	-	atom vodíku
Z	m	n	W
alkylenová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku	-	-	skupina obecného vzorce
			
			nebo pyridylová skupina
$-alk_1/m-O-alk_2/n$	0,1	1	skupina obecného vzorce
			
			nebo pyridylová skupina

příčemž každé alk_1 a alk_2 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, za podmínky, že suma atomů uhlíku v alk_1 a alk_2 je alespoň 5 a nejvýše 7,

$-alk_1/m-O-alk_2/n-$ 0,1 1 atom vodíku

příčemž každé alk_1 a alk_2 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, za podmínky, že suma atomů uhlíku v alk_1 a alk_2 je alespoň 7 a nejvýše 11.

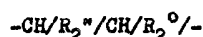
Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená

R_2^O a R_1	vždy atom vodíku,
Z	skupina vzorce $C/CH_3/2/CH_2/6$ a
W	atom vodíku,
Z	alkylenovou skupinu s 4 až 7 atomy uhlíku a
W	fenylovou skupinu;

Z	-O-alkylenovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a
W	atom vodíku,
Z	-O-alkylenovou skupinu s 4 až 5 atomy uhlíku a
W	fenylovou skupinu,
R ₂ ^o	ω-hydroxyalkylovou skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku
R ₃ ^o	hydroxyalkylovou skupinu.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce II jsou sloučeniny, kde R₁, Z a W mají shora uvedený význam pro výhodné sloučeniny, R₂^o znamená 3-hydroxypropylovou skupinu a R₃^o znamená hydroxymetylovou skupinu. 1-forma sloučenin obecného vzorce II je výhodnější než d-forma.

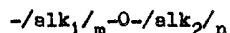
Sloučeniny obecného vzorce II, kde Y' znamená skupinu obecného vzorce



se připravují ze vhodných 2-brom-5-/Z-W-substituovaných/fenolů řadou reakcí, které zahrnují jako první stupeň chránění fenolické skupiny. Vhodnými jsou chránicí skupiny, které nenarušují následné reakce a které se mohou odstranit za podmínek, které nevedou k nežádoucím reakcím na jiných místech případných sloučenin nebo produktů z nich připravených.

Jakožto příklady takových chránicích skupin se uvádějí skupiny chránící fenolické skupiny, popsané v publikaci Haslam, kapitola 4, "Protective Groups in Organic Chemistry" /"Chránicí skupiny v organické chemii"/, J. F. M. McOmie, Plenum press, Londýn a New York /1973/. Jakožto výhodné se uvádějí skupina metylová, etylová, tetrahydropyranylová, benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, přičemž substituenty jsou například skupina alkylová s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenu, jako atomy chloru, bromu, fluoru nebo jodu a alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

Eterové chránicí nebo blokové skupiny se mohou odstranit použitím bromovodíkové kyseliny v kyselině octové nebo použitím vodné 48% kyseliny bromovodíkové. Reakce se provádí při zvýšené teplotě a popřípadě při teplotě zpětného toku. Jestliže však Z znamená skupinu obecného vzorce



musí se použít kyselin, jako je kyselina polyfosforečná nebo trifluoroctová k předejití rozštěpení eterové vazby. K odstranění chránicích eterových skupin, jako je skupina metylová nebo etylová skupina, se může použít jiných reagentů, jako je jodovodíková kyselina, pyridinhydrochlorid nebo pyridinhydrobromid. Jestliže jsou chránicími skupinami skupina benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, mohou se odstranit katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnými katalyzátory jsou palladium nebo platina, zvláště na uhlí jako nosiči. Nebo se tyto chránicí skupiny mohou odstranit solvolýzou za použití trifluoroctové kyseliny.

Další stupeň zahrnuje zpracování n-butyllitem v rozpouštědle inertním při reakci a při teplotě místnosti.

Přesná chemická struktura chránicí skupiny nemá při způsobu podle vynálezu rozhodujícího významu, jelikož její význam je založen toliko na schopnosti zpracování shora uvedeným způsobem. Volba a identifikace vhodné chránicí skupiny je pro pracovníka v oboru snadná a nepůsobí potíží. Vhodnost a účinnost skupiny, například skupiny chránící hydroxylovou skupinu, se stanoví za použití takové skupiny v objasňovaném sledu reakcí. Má to však být skupina, která se snadno odstraní za opětovného uvolnění hydroxylové skupiny.

Výhodnými chránicími skupinami hydroxylové skupiny jsou skupina metylová, tetrahydropyranylová a benzylová skupina, jelikož se mohou snadno odstranit.

Chráněný 2-brom-5-/Z-W-substituovaný/fenol se pak nechává reagovat s hořčíkem v rozpouštědle při reakci inertním a obecně v přítomnosti promotoru, jako je například mědná sůl, například chlorid mědný, bromid mědný a jodid mědný, k promotování 1,4-adice, se vhodným 4-R₂'-2-cykloalken-1-onem /jako například 4-R₂'-2-cyklohexen-1-onem, kde R₂' znamená alkenylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou substituentem X', kde X' znamená skupinu X nebo její prekursor, například -O-benzylovou skupinu jako prekursor hydroxylové skupiny nebo skupiny vzorce



nebo



jako prekursor skupiny -CHO.

Jako inertní vhodná rozpouštědla se uvádějí například cyklické a acyklické etery, jako tetrahydrofuran, dioxan, dimetyler etylenglykolu /diglyme/.

Grignardovo činidlo se vytváří o sobě známým způsobem například udržováním na teplotě zpětného toku směsi jednoho molárního podílu reakčního činidla a dvou molárních podílů hořčíku v rozpouštědle inertním při reakci, jako je například tetrahydrofuran. Vzniklá směs se pak ohledí na teplotu přibližně 0 °C až -20 °C. Množství použitého jodidu mědného nemá rozhodujícího významu a může se v širokých mezích měnit. Molární podíly přibližně 0,2 až 0,02 moly na mol bromového reakčního činidla poskytují uspokojivé výsledky se zřetelem na výtěžek cykloalkanonu, přičemž je fenolická hydroxyskupina chráněna /obecný vzorec II, R₁ znamená chránicí skupinu/.

Nebo se sloučeniny obecného vzorce II mohou připravovat tak, že se nechá reagovat derivát vhodného 3-/Z-W-substituovaného/fenolu, jehož hydroxyskupina je vhodným způsobem chráněna, se vhodným, v poloze 4 nebo v poloze 5 substituovaným cykloalk-2-en-1-onem v rozpouštědle inertním při reakci při nízké teplotě, například při teplotě pod -20 °C. Vhodnými chránicími skupinami jsou stejné skupiny, jako shora uvedeno, s tou výjimkou, že by se benzylová nebo substituovaná benzylová skupina odstranila v průběhu přípravy prekursoru litiového derivátu 3-/Z-W/-fenolu mědi. Obzvláště vhodnou chránicí skupinou pro tento způsob přípravy je tetrahydropyranylová skupina. Tato tetrahydropyranylová skupina se snadno zavede do fenolové reakční složky, je stálá za podmínek následujících reakcí, při kterých se chráněná sloučenina uplatňuje jako meziprodukt a snadno se odstraní hydrolýzou.

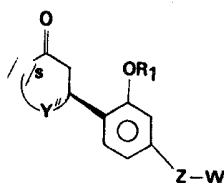
Derivát mědi 3-/Z-W-substituovaného/fenolu se připraví z litiového derivátu tohoto fenolu zpracováním derivátu 1-hexynem mědi. Podléhá 1,4-adici na konjugovaný systém



cykloalk-2-en-1-onového reakčního činidla na rozdíl od charakteristické 1,2-adice odpovídajícího litiového derivátu.

Tento alternativní 1,4-adiční způsob vede ostatně k téže sloučenině, jako shora popsaná Grignardova reakce. Obecně poskytuje lepší výtěžky sloučenin obecného vzorce II.

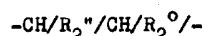
Sloučeniny obecného vzorce II, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se podle vynálezu připravují tedy tak, že se katalizuje sloučenina obecného vzorce IIB



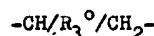
(II B)

kde

s, R₁, Z a W mají shora uvedený význam a kde znamená
Y" skupinu obecného vzorce



nebo



kde R₂[°] má shora uvedený význam a kde každé R₂[°] a R₃[°] znamená alkenylovou skupinu nejvýše s 6 atomy uhlíku, takto vytvořený ketal se hydratuje hydroborační oxidací při teplotě 0 až 50 °C v rozpouštědle inertním při reakci, nebo organomerkurací a demerkurací za použití octanu rtuťnatého v prostředí rozpouštědla inertního při reakci při teplotě místnosti, načež se redukuje hydroxyrtuťnatý meziprodukt borohydridem sodíku a odstraní se ketalová ochranná skupina.

Jestliže při reakci podle vynálezu není dostupný vhodný 4-R₂[°]-2-cykloalken-1-on, nebo jestliže není snadno připravitelný o sobě známými způsoby, používá se jako mezi-
produktů pro všechny sloučeniny obecného vzorce II sloučenina obecného vzorce II, kde R₂[°] je oxosubstituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu a zvláště R₂[°] znamená formylovou skupinu.

Sloučeniny, ve kterých R₂[°] znamená alkenylovou skupinu, se převádějí na odpovídající hydroxyalkylové deriváty hydroborační oxidací za použití borovodíku v tetrahydrofuranu nebo v dietylglykoldimetyleru /diglyme/ při teplotě 0 až 50 °C. Boranový meziprodukt se neizoluje, nýbrž se přímo oxiduje alkalickým peroxidem vodíku na alkohol; takto vyrobené alkoholy odpovídají anti-Markovnikovově adici prvků vody na dvojnou vazbu.

Hydroxyalkylové deriváty se také mohou připravovat oxymerkurací-demerkurací za použití acétátu rtuťnatého ve vodě, následovanou redukcí, například borhydridem sodným, hydroxyrtuťnatého derivátu, vytvořeného jako meziprodukt. Tato reakce se provádí za teploty okolí za použití prostředí vodný acetát rtuťnatý - tetrahydrofuran. Meziprodukt se neodděluje, nýbrž se redukuje in situ alkoholem. K adici dochází na opačné straně se zřetelem na hydroboračně-oxidační reakci; jmenovitě Markovnikovova adice, při které se prvky vody adují na dvojnou vazbu opačným způsobem než v případě hydroboračně-oxidační reakci vede, k sekundárním alkoholům.

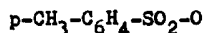
Sloučeniny obecného vzorce II, kde R₂[°] nebo R₃[°] znamená oxo substituovanou alkylovou skupinu, se zpravidla připravují oxidací odpovídajících sloučenin, kde R₂[°] nebo R₃[°] znamená alkenylovou skupinu mající o jeden atom uhlíku více než skupina symbolu R₂[°] nebo R₃[°] ve sloučenině obecného vzorce II. Jakožto oxidační prostředek se hodí natriummetajodistan a katalytické množství oxidu osmičelého ve vodném tetrahydrofuranu nebo dioxanu při teplotě okolí, jelikož dochází k minimální oxidaci nad aldehydový stupeň. Avšak přes poměrně mírné podmínky oxidace ve srovnání například s oxidací systémem metajodistan sodný - manganistan draselný, dochází k určité oxidaci na odpovídající kyselinu a na odpovídající hydroxyketon v některých případech. Při shora uvedených reakcích se ketoskupina cykloalkanonu zpravidla chrání ketalizací.

Převádění na ketal se provádí o sobě známými způsoby pro ketalizaci, jako je reakce 3-/2,4-dihydroxyfenyl/cykloalkanonu s alkoholem, zvláště s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina sírová, p-toluensulfonová kyselina a chlorovodík, za podmínek odstraňování vody vznikající jako vedlejší produkt. Při výhodném způsobu se reakce 3-/2,4-dihydroxyfenyl/cyklohexanonu provádí s ortomravenčí kyselinou ve formě esteru v roztoku alkoholu odpovídajícího alkoholovému podílu esteru ortomravenčí kyseliny. Jako výhodné reakční složky se uvádějí trimetyl-orto-formát a metanol spolu s koncentrovanou kyselinou sírovou, bezvodým chlorovodíkem nebo s chloridem amonným jakožto s katalyzátorem.

Takto produkovaný ketal se pak alkyluje reakcí se vhodným alkylačním činidlem, jako je například sloučenina obecného vzorce



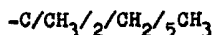
kde Z a W mají shora uvedený význam a kde X'' znamená skupinu volenou ze souboru zahrnujícího atom chloru, atom bromu, mesyloxyskupinu $/CH_3SO_2O/$ a tosyloxyskupinu vzorce



v přítomnosti prostředku vázajícího kyselinu, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný. Alkylovaný ketal se pak deketalizuje zpracováním kyselinou o sobě známým způsobem.

Tekto připravený 3-2-hydroxy-4-/O-/alk₂/-W-substituovaný/fenyl-4-/R₂'-substituovaný cykloalkanon se pak převádí na odpovídající cykloalkanol shora popsaným způsobem.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená R₂^o skupinu vzorce $/CH_2/3OH$, -ZW skupinu vzorce



a R₁ skupinu benzylovou $/C_7H_7/$ se mohou rozdělit na diastereomery A a B reakcí s d-mandlovou kyselinou a s p-toluensulfonovou kyselinou v benzenu za azeotropického odstraňování vody. Hydrolyza esterů d-mandlátu diastereomerů A a B, například použitím uhličitánu draselného v systému metanol - voda, vede k enantiomerům A a B.

Podobným způsobem se reakcí enantiomeru B s l-mandlovou kyselinou a s p-toluensulfonovou kyselinou v benzenu za azeotropického odstraňování vody získá diastereomer B bis-mandlátového derivátu. Hydrolyzou shora popsaným způsobem se získá enantiomer B. Odstraněním chránicí benzylové skupiny se získají odpovídající enantiomerní alkoholy.

Acylové deriváty sloučenin obecného vzorce II, kde R₁ znamená atom vodíku a každé R₂^o nebo R₃^o znamená hydroxyalkylovou skupinu, se připravují acylací vhodnou alkanooxovou kyselinou v přítomnosti kondenzačního prostředku, jako je například dicyklohexylkerbodiimid, nebo reakcí s chlóridem vhodné alkanooxové kyseliny nebo reakcí s anhydridem vhodné alkanooxové kyseliny v přítomnosti zásady, jako je například pyridin. Podle reaktivity acylovatelných skupin R₁ je na prvním místě alkoholická hydroxylová skupina, pak fenolová hydroxyskupina a sekundární hydroxyskupina.

Estery sloučenin obecného vzorce II, kde R₂^o nebo R₃^o neobsahují žádnou acylovatelnou skupinu, se připravují acylací shora popsaným způsobem.

Analgetické vlastnosti sloučenin připravených způsobem podle vynálezu obecného vzorce II a z nich připravených produktů se stanoví zkouškami založenými na stimulu sachycujícím škodlivé podněty. Připomíná se, že sloučeniny obecného vzorce II, kde R₁

znamená benzylovou skupinu a z nich připravené produkty nejsou farmakologicky účinné pro popsané účely, jsou však vhodné jako meziprodukty pro sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 znamená atom vodíku.

Zkoušky založené na stimulu zachycujícím tepelné škodlivé podněty

a) Analgetická zkouška myši na horké destičce

Při tomto způsobu se používá modifikované zkoušky podle Woolfe a Mac Donalda, popsané v časopise J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300 až 307, 1 944, řízeným tepelným stimulem se působí na myši packu na hliníkové destičce o tloušťce 3,175 mm. Pod spodek hliníkové destičky se umístí 250 wattová infračervená vyhřívací žárovka. Tepelný regulátor, spojený s termistorem na povrchu hliníkové destičky, programuje udržování konstantní teploty povrchu destičky 57 °C. Každá myš se spustí do skleněného válce o průměru 165 mm, spočívajícího na horké hliníkové destičce, a začne se měřit čas, jakmile se packa myši dotkne hliníkové destičky. Myš se pozoruje půl hodiny a 2 hodiny po ošetření zkoušenou sloučeninou s přihlédnutím k prvnímu trnutí jednou nebo oběma zadními packami nebo až uběhne 10 sekund bez takových pohybů. Morfin má hodnotu MMÚ = 4 až 5,6 mg/kg/s.c././MMÚ znamená vždy maximální možný účinek./

b) Analgetická zkouška myši na švihnutí ocasem

Používá se modifikované zkoušky podle d'Amour a Smitha, popsané v časopise J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, str. 74 až 79, 1941, za využití řízeného působení intenzivního tepla na myši ocas. Každá myš se umístí na patku kovového válce s ocasem vysunutým jedním koncem. Válec se upraví tak, aby ocas ležel v celé ploše na zestíněné vyhřívací žárovce. Na začátku zkoušky se odtáhne hliníková destička přikrývající vyhřívací žárovku a štěrbínou se nechává procházet světelný paprsek, přičemž ohnisko je na myším ocásku. Zároveň se zapne časoměřič. Zjišťuje se náhlé trnutí ocasem. Neošetřená myš reaguje zpravidla v průběhu 3 až 4 sekund po vystavení působení tepla žárovky. Koncový bod chráněný je 10 sekund. Každá myš se zkouší vždy půl hodiny a dvě hodiny po ošetření morfinem a zkoušenou látkou. Morfin má hodnotu MMÚ rovnou 3,2 až 5,6 mg/kg/s.c./.

c) Zkouška založená na ponoření ocasu

Používá se modifikovaného způsobu, který popsal Benbasset a kol. v časopise Arch. int. Pharmacodyn., 122, str. 434, 1959. Sameček bílé myši Charles River CD-1, o hmotnosti 19 až 21 g, se zváží a označí se pro identifikaci. Zpravidla se používá pět myši pro ošetření touže látkou a kontrolního zvířete. Nejdříve se každá zkoušená látka podává v množství 56 mg/kg intraperitoneálně nebo subkutánně ve formě 10 ml/kg. Před ošetřením každou účinnou látkou a půl hodiny a 2 hodiny po jejím podání se každá myš umístí do válce. Každý válec je opatřen otvory pro přiměřené větrání a je uzavřen nylonovou zátkou, kterou se každé myši protáhne ocas.

Válec se udržuje ve vzpřímené poloze a ocas se dokonale ponoří do vodní lázně o konstantní teplotě 56 °C. Koncovým bodem každé zkoušky je energické trnutí nebo šknutí ocasem, spojené s motorickou odezvou. V některých případech může být koncový bod méně výrazný pro podání účinné látky. K předejití nežádoucího poškození tkáně se každá zkouška ukončí v průběhu 10 sekund a ocas se vyjme z lázně. Odezva se zaznamenává v sekundách k nejbližší půl sekundě. Současně s vybranými jedinci se zkouší nosič a standard známé účinnosti. Jestliže se aktivita zkoušené účinné látky nevrátí na základní hodnoty při zkoušce po dvou hodinách, stanoví se odezva za 4 hodiny a za 6 hodin. Poslední měření se provádí za 24 hodin, pokud se stále ještě pozoruje účinnost na konci zkoušeného dne.

Zkouška založená na stimulu zachycujícím škodlivé chemické podněty.

Potlačení svíjení vyvolaného fenylbenzochinonem

Skupine pěti myši Carworth Farms CF-1 se předběžně ošetří subkutaně nebo orálně solankou, morfiem, kodeinem nebo zkoušenou účinnou látkou. V případě subkutaního ošetření za 20 minut, v případě orálního podání za 50 minut se ošetří každá skupina intraperitoneálním vstříknutím fenylbenzochinonu; je známo, že toto podráždění vyvolává břišní kontrakce. Myši se pozorují za 5 minut se zřetelem na to, zdali se svíjení nebo nesvíjení od chvíle uplynutí 5 minut po vstříknutí fenylbenzochinonu. Zaznamenává se hodnota MMU_{50} po ošetření účinnou látkou blokující svíjení.

Zkouška založená na stimulu zachycujícím škodlivé tlakové podněty

Vliv Haffnerova způsobu sevření ocasu

Modifikované Haffnerovy zkoušky, popsané v publikaci Experimentelle Prüfung Schmerzstillender /Experimentální zkouška prostředků tláčených bolesti/, Deutsch. Med. Wschr., 55, str. 731 až 732, 1929, se používá ke zjištění vlivu zkoušené účinné látky na agresivní odezvu vyvolanou sevřením ocasu. Při této zkoušce se používají bílí samci Charles River /Sprague-Dawley/ CD. Před ošetřením zkoušenou účinnou látkou a pak vždy půl hodiny, hodinu, dvě a tři hodiny po ošetření se sevrže 63,5 mm Johna Hopkinsova svorka na kořenu krysího ocasu. Koncovým bodem každé zkoušky je jasný útok a kousání zaměřené proti příčině bolesti, přičemž se toto nepedání zaznamenává v sekundách. Svorka se odstraní za 30 sekund, jestliže se již nepozoruje žádná odezva a doba projevení odezvy se zaznamenává v sekundách. Morfin je účinný v dávce 17,8 mg/kg /i.p./. Zkouška založená na stimulu zachycujícím škodlivé elektrické podněty.

Zkouška couvnutí - odskočení.

Používá se modifikované zkoušky, kterou popsal Tenen v časopise Psychopharmacologia, 12, str. 278 až 285, 1968 pro stanovení prahu bolesti. Samci bílé krysy Charles River /Sprague-Dawley/ CD, o hmotnosti 175 až 200 g, se používají při této zkoušce. Před podáním účinné látky se packe každé krysy ponoří do 20% roztoku glycerinu a solanky. Krysy se umístí do komory a působí se na jejich packu jednosekundovými šoky, které se vyvíjejí se vzrůstající intenzitou v 30 sekundových intervalech. Tyto 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.

Pozoruje se chování každé krysy se zřetelem na a) couvnutí, b) zakvičení a c) odskočení nebo rychlý pohyb dopředu po navození elektrického šoku. Řadou šoků zvyšující se intenzity se působí na každou krysu těsně před ošetřením zkoušenou účinnou látkou a za půl hodiny, za dvě hodiny, za čtyři hodiny a za 24 hodiny po ošetření zkoušenou účinnou látkou.

Výsledky shora uvedených zkoušek se zaznamenávají jako procento maximálního možného účinku /% MMU /. Procento maximálního možného účinku každé skupiny se statisticky porovnává s procentem maximálního možného účinku standardních hodnot a hodnot před podáním účinných látek. Procento maximálního možného účinku se vypočítá ze vztahu:

$$\% \text{ MMU} = \frac{\text{doba zepočetí zkoušky} - \text{kontrolní doba}}{\text{doba ukončení zkoušky} - \text{kontrolní doba}} \times 100$$

Sloučeniny obecného vzorce II, připravené způsobem podle vynálezu, a z nich vyrobené produkty se v případě použití jako analgetik pro orální nebo parenterální podání používají zpravidla ve formě přípravků. Takové přípravky obsahují farmaceuticky vhodný nosič, volený se zřetelem na způsob podávání a se zřetelem na běžnou farmaceutickou praxi.

Například se účinná látka, připravená způsobem podle vynálezu, a z ní vyrobené produkty, mohou podávat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících excipienty, jako jsou například škrob, mléčný cukr a určité typy hlinek. Mohou se podávat ve formě kapslí ve směsi se stejnými nebo rovnocennými excipienty. Mohou se také podávat ve formě orálních suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů a elixírů, které mohou obsahovat chuťové a barvicí přísady. Pro orální podání účinných látek, připravených způsobem podle vynálezu, a z nich vyrobených produktů, jsou vhodné tablety nebo kapsle obsahující 0,01 až přibližně 100 mg účinné látky: ve většině případů jsou takové dávky vhodné.

Shora popsanými způsoby se stanoví analgetická účinnost některých sloučenin obecného vzorce II a z nich připravených produktů. Tyto sloučeniny mají obecný vzorec

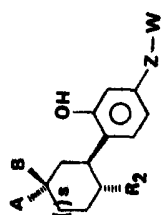


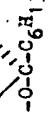
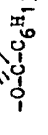
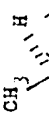
Table 1

MPF ₅₀ (mg/kg)									
R ₂	A	B	S	Z-W	PBO	RTC	HP	TF	FJ
CH ₂ OH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	1,71	1,26			
(CH ₂) ₂ OH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	2,58	7,85			
(CH ₂) ₃ OH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,29	0,46	1,11	0,55	10,63
(CH ₂) ₃ OH (a)	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,06	0,13	0,66	0,41	
(CH ₂) ₃ OH (b)	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	14,6				
(CH ₂) ₄ OH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,23	1,15			
(CH ₂) ₅ OH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,55	2,64			
(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,37	~1,00			
CHO	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	2,59				
CH ₂ CHO	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	1,21				
CH ₂ COOH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	>56				
(CH ₂) ₂ COOH	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	≤56				
(CH ₂) ₂ COOCH ₃	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	7,53	30,6			
(CH ₂) ₂ CONH ₂	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	~56				
CH ₂ NH ₂	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	≤56				
(CH ₂) ₂ NH ₂ HCl	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	>56				
CH ₂ N(CH ₃) ₂ HCl	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	~56				
(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ HCl	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	6,38				
CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	1,00				

T a b u l k a 1 pokračování

Tabulka 1 pokračování

MPE₅₀ mg/kg

R ₂	A	B	S	Z-W	PBO	RTC	HP	TF	PJ
CH ₂ CHOHCH ₃ ^d	H	OH	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,77				
CH ₂ NH ₂	OH	H	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	~56				
CH ₂ N(CH ₃) ₂ HCl	OH	H	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	>56				
(CH ₂) ₃ OH	H	H	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,93				
(CH ₂) ₃ OH	H	OH	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,1	0,4	7,8	1,0	1,0
(CH ₂) ₃ OH	OH	H	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	1,11		32	3,56	
(CH ₂) ₃ OH ^(e)	O	OH	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,06	0,1	0,2	0,2	0,3
(CH ₂) ₃ OH ^(f)	H	OH	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	~10				
(CH ₂) ₃ OH	H	NHAc	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,2	1,0			
(CH ₂) ₃ OH		O	2	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	1,20	~56			
(CH ₂) ₃ OH		O	1	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₁₃	0,38	~1,00			
(CH ₂) ₃ OH	H	OH	1	CH ₃  -O-C ₆ H ₁₃	0,27				
(CH ₂) ₃ OH	OH	H	1	CH ₃  -O-C ₆ H ₁₃	0,54				
(CH ₂) ₃ OH	H	OH	1	CH ₃  -O-C ₆ H ₁₃	0,50				
(CH ₂) ₃ OH	OH	H	1	CH ₃  -O-C ₆ H ₁₃	2,87				
(CH ₂) ₃ OH	H	OH	2	CH ₃  -O-C-(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	0,99				

a (-) enantiomer

b (+) enantiomer

c diastereomer A

d diastereomer B

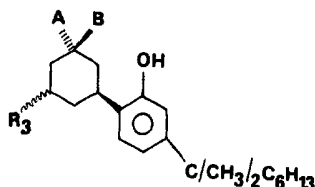
e (-) enantiomer

f (+) enantiomer

V tabulce se používá těchto zkratk:

PEQ fenylbenzochinonem vyvolané svíjení,
TF mrsknutí ocasem,
HP zkouška na horké desce,
RTC míra sevření ocasu,
FJ uskočení

Shora popsanými způsoby se stanovuje analgetické působení některých sloučenin obecného vzorce II a z nich připravených produktů. Zkoušejí se sloučeniny tohoto obecného vzorce:



T a b u l k a II

R_3	A	B	MMU_{50} /mg/kg/ PEQ	RTC
HO —	H	OH	5,60	
HO	H	OH	13,90	39,2
NO	OH	H	5,80	>56
NC —	H	OH	7,20	
HOCH ₂ —	H	OH	1,21	3,34
NC	—	O —	2,87	

PEQ znamená fenylbenzochinonem vyvolané svíjení

RTC znamená míru sevření ocasu

Účinnost sloučenin, připravených ze sloučenin obecného vzorce II, proti zvracení se stanoví u neanestetizovaných, neomezovaných koček způsobem popsaným v časopise Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 160, str. 437 až 440, 1979.

Sloučeniny obecného vzorce II a z nich připravené produkty jsou účinné proti zvracení při orálním podání nebo při parenterálním podání ve formě farmaceutických přípravků. Takové přípravky obsahují farmaceuticky vhodné nosiče, vybrané se zřetelem na způsob podávání a se zřetelem na farmaceutickou praxi. Například se mohou podávat ve formě tabletek, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících excipienty, jako jsou škrob, mléčný cukr, určité typy hliněk a podobné látky. Mohou se podávat ve formě kapslí ve směsi se stejnými nebo rovnocennými excipienty. Mohou se také podávat ve formě orálních suspenzí, disperzí, roztoků, emulzí, sirupů a elixírů, které mohou obsahovat chuťové látky a barviva. Pro podání terapeutických prostředků, obsahujících produkty, připravené ze sloučenin obecného vzorce II, obsahují tablety nebo kapale přibližně 0,01 až přibližně 100 mg účinné látky: takové přípravky jsou vhodné pro většinu použití.

Lékař určuje dávky, které jsou nejvhodnější pro jednotlivé pacienty a řídí se jeho věkem, hmotností, odezvou a způsobem podání. Obecně je však počáteční analgetická dávka pro dospělé přibližně 0,1 až přibližně 750 mg na den v jedné nebo v rozdělených dávkách. V mnoha případech není nutné překračovat denní dávku 100 mg. Vhodnými orálními dávkami jsou přibližně 1,0 až 300 mg/den. Přednost se dává dávkám přibližně 1,0 až 50 mg/den. Výhodnou parenterální dávkou je přibližně 0,1 až přibližně 100 mg/den: přednost se dává přibližně 0,1 až přibližně 20 mg/den.

Způsobem podle vynálezu připravené sloučeniny obecného vzorce II jsou tedy vhodnými meziprodukty pro přípravu analgeticky účinných látek podávaných ve formě farmaceutických prostředků, včetně jednotkových dávkovacích forem. Dávkovací formou může být jednotlivá dávka nebo několik dávek, k dosažení denního množství pro příslušné účely.

Sloučenin obecného vzorce II se také může použít jako meziproduktů pro přípravu účinných látek pro formulaci kapelných nebo pevných přípravků pro orální nebo parenterální podání. Kapsle, obsahující účinnou látku, se připravují smíšením hmotnostně jednoho dílu účinné látky s 9 díly excipientu, jako jsou škrob nebo mléčný cukr a plněním směsi do želatinových kapslí, aby každá taková želatinová kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety, obsahující účinnou látku, se připravují formulací vhodné směsi účinné látky a standardních příměsí, používaných pro přípravu tablet, jako jsou škrob, pojidla a mezdla, a to tak, aby každá tableta obsahovala přibližně 0,1 až 100 mg účinné látky.

P ř í k l a d 1

Cis-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-trans-4-/3-hydroxypropyl/cyklohexanol

Do mechanicky míchaného roztoku 2,0 g /4,46 mmolů/ cis-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]trans-4-/2-propenyl/cyklohexanolu v 20 ml tetrahydrofuranu o teplotě 0 °C se přidá 9 ml /8,92 mmolů/ borantetrahydrofuranového komplexu /1M v tetrahydrofuranu/. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu 25 °C a pak se míchá po dobu 30 minut při teplotě 25 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a oxiduje se přidáním 1 ml vody, 2,66 ml /5,34 mmolů/ 2N roztoku hydroxidu sodného a 0,92 ml /10,7 mmolů/ 30% peroxidu vodíku. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu 25 °C, míchá se 35 minut a přidá se do 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 200 ml eteru. Eterový extrakt se promyje dvakrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se v digestoři za vzniku oleje. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 40 g silikagelu, eluuje se eterem, čímž se získá ve formě oleje 2,0 g /96 % teorie/ žádané sloučeniny.

IR /CHCl₃/ 3 623, 3 425, 1 623 a 1 580 cm⁻¹

MS /m/e/ 466 /M⁺/, 448, 381, 363, 358, 357 a 91

PMR δ TMS 0,82 /m, terminální metyl/, 1,24 /s, gem dimethyl/2,90 /m, benzylický metin/, 3,2 až 3,9 /m, karbinolovým tin e metylen/, 5,08 /s, benzylický metylen/, 6,86 /d, J = 2 Hz, ArH/, 6,86 /d, J = 8 a 2 Hz, ArH/ a 7,05 /d, J = 8 Hz, ArH/.

P ř í k l a d 2

Trans-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-propenyl/cyklohexanonetylenketal

Směs 17 g /38,1 mmolů/ trans-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-propenyl/-cyklohexanonu, 47,2 g /0,762 molů/ etylenglykolu a 250 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny ve 200 ml benzenu se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin za použití Dean-Starkova odlučovače. Reakční směs se ochladí a vnese se do 20 ml 1N roztoku hydroxidu sodného, 100 ml eteru a 100 ml pentanu. Organický extrakt se promyje dvakrát vždy 200 ml podíly vody, dvakrát vždy 200 ml podíly nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se v digestoři, čímž se ve kvantitativním výtěžku získá žádaná sloučenina.

IR /CHCl₃/ 1 656, 1 626 a 1 587 cm⁻¹

MS /m/e/ 490 /M⁺/, 475, 450, 449, 448, 446, 407, 405, 399, 383 a 91

PMR δ TMS
 CDCl₃ 0,82 /m, terminální metyl/, 1,22 /s, gem dimetyl/, 3,1/m, benzylický metin/, 3,90 /s, etylenketal/, 4,6 až 5,0 a 5,2 až 6,0 /m, vinylický H/, 5,07 /s, benzylický metylen/, 6,81 /d, J = 2 Hz, ArH/, 6,81 /ddm, J = 8 a 2 Hz, ArH/ a 7,02 /d, J = 8 Hz, ArH/.

Podobným způsobem se 4;5 g /9,8 mmolu/ trans-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-4-/2-propenyl/cykloheptanonu převádí ve kvantitativním výtěžku na trans-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-4-/2-propenyl/cykloheptanonetylenketal, který se získá ve formě oleje.

IR /CHCl₃/ 1 650, 1 613, 1 550, 1 504 a 1 460 cm⁻¹

MS /m/e/ 504 /M_r/

PMR δ TMS
 CDCl₃ 0,80 /m, terminální metyl/, 1,22 /s, gem dimetyl/, 3,20 /m, benzylický metin/, 3,80 /bs, etylen/, 4,6 až 6,0 /m, olefinický/, 5,07 /s, benzylický metylen/, 6,85 /m, ArH/, 7,02 /d, J = 8 Hz, ArH/ a 7,38 /m, PhH/.

P ř í k l a d 3

Trans-3-[4-/1,1-dimetylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-4-/3-hydroxypropyl/cyklohexanon

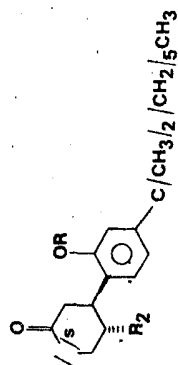
Směs 4,0 g /9,56 mmolu/ trans-3- 4-/1,1-dimetylheptyl/-2-hydroxyfenyl -4-/3-hydroxypropyl/cyklohexanonetylenketalu, 50 ml 2N chlorovodíkové kyseliny a 100 ml tetrahydrofuranu se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Reakční směs se ochladí a přidá se do 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 250 ml eteru. Eterový extrakt se oddělí a promyje se jednou 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitenu sodného, vysuší se sírenem hořečnatým a odpeří se na olej /v digestoři/. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 200 g silikagelu eluovaného 80 % systémem eter-hexan, čímž se získá 2,93 g /82 % teorie/ žádané sloučeniny ve formě oleje.

IR /CHCl₃/ 3 521, 3 333, 1 709, 1 616 a 1 567 cm⁻¹

MS /m/e/ 374 /M_r⁺/, 356, 289, 273, 247, 203 a 161

PMR δ TMS
 CDCl₃ 0,82 /m, terminální metyl/, 1,28 /s, gem dimetyl/ 3,76 /m, alkoholický metylen/, 6,8 /m, ArH/ a 6,99 /d, J = 8 Hz, ArH/.

Podobným způsobem se ze vhodných ketalů získají následující sloučeniny:



Reakční složka

s	R ₁	R ₂	g	Výtěžek	Produkt IR/CHCl ₃ / cm ⁻¹	MS/m/e/	PMR δ	TMS CDCl ₃
1	C ₇ H ₇	CH ₂ CH ₂ OH	1,00 /2,03 mM/	kvantitativní olej	3 509, 1 733, 1 626, 1 587,	450 /M ⁺ /, 365, 363 359, 273, 91		
1	C ₇ H ₇	CH ₂ -CH-CH ₃ OH Diastereomer	0,680 /1,33 mM/	kvantitativní olej			Rf = 0,20 /0,25 mm silikagel, 66 % eter-pentan	
1	C ₇ H ₇	CH ₂ -CH-CH ₃ OH Diastereomer B	0,980 /1,92 mM/	kvantitativní olej			Rf = 0,20 /0,25 mm silikagel, 66 % eter-pentan	
1	C ₇ H ₇	/CH ₂ /4-CHO /a/	0,400 /0,692 mM/	kvantitativní olej			0,82 /m, terminální methyl, 1,23 /s, gem dimethyl/, 5,06 /s, benzylický methylen/, 6,88 /m, ArH/, 7,03 /d, J = 8 Hz/, ArH, 7,36 /bs, PhH/ a 9,58 /t, J = 2 Hz, CHO/	

S	R ₁	Reakční složka R ₂	g	Výtěžek	Produkt IR/CHCl ₃ / cm ⁻¹	MS/m/e/	PMR δ	TMS CDCl ₃
2	C ₇ H ₇	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	3,5 /8,1 mM/	0,976 g 31 % teorie olej	3 571, 3 425, 1 695, 1 613, 1 577	478 /M ⁺ /	0,80 /m, terminální metyl/, 1,27 /s, gem dimetyl/, 2,7 až 3,6 /m, alkoholický metylen a benzylický metin/, 5,02 /s, benzylický metylen/, 6,9 /m, ArH/ a 7,4 /m, PhH/	

/a/ Reakční složka užita jako bis etylenketal

Příklad 4

Trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-oxoethyl/cyklohexanonetylenketal

Směs 17,0 g /34,7 mmolu trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-propenyl/-cyklohexanonetylenketalu, 44,5 /0,208 mmolu/ metaperjodátu sodného a 176 mg /0,69 mmolu/ oxidu osmičelého v 340 ml tetrahydrofuranu a 100 ml vody se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,5 hodin. Reakční směs se pak přidá do 1 000 ml 15% siřičitanu sodného a 1 000 ml eteru. Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje vždy 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se /v digestoři/. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na 400 g silikagelu eluovaného 33 až 75 % systému eter - petroleum - eter za vzniku 10,0 g /59 % teorie/ žádané sloučeniny ve formě oleje.

IR /CHCl₃/ 1 730, 1 621 a 1 577 cm⁻¹

MS /m/e/ 492 /M⁺/, 464, 448, 407, 401, 357, 339, 332, 319, 317, 271 a 91.

PMR δ TMS
CDCl₃ 0,83 /m, terminální metyl/, 1,23 /s, gem dimetyl/, 3,2 /m, benzylický metin, 3,94 /s, etylenketal/, 5,10 /s, benzylický metylen/, 6,85 /d, J = 8 a 2 Hz, ArH/, 6,85 /d, J = 2 Hz, ArH/, 7,07 /d, J = 8 Hz, ArH/, a 9,57 /t, J = 1,5 Hz, CHO/.

Další elucí se získá 5,53 g směsi dvou sloučenin. Tato směs se rozpustí v 500 ml eteru, promyje se čtyřmi podíly po 250 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Eterová fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se /v digestoři/, čímž se získá 2,7 g oleje. Tento olej se dále čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu eluovaného 50 % systému eter - pentan, čímž se získá 2,16 g /12 % teorie/ trans-3- 2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl -4-/3-hydroxy-2-oxopropyl/cyklohexanonetylenketalu ve formě oleje. Tento zásaditý extrakt se okyslí ledově studenou 6N chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se 500 ml eteru. Eterový extrakt se promyje dvakrát vždy 200 ml vody, jednou 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 2,4 g oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu, eluovaného 33 % systému etylacetát - pentan, čímž se získá 1,51 g /9 % teorie/ trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-karboxymetyl/cyklohexanonetylenketalu.

Trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/3-hydroxy-2-oxopropyl/cyklohexanonetylenketal:

IR /CHCl₃/ 3 484, 1 724, 1 613 a 1 575 cm⁻¹

MS /m/e/ 522 /M⁺/, 491, 448, 432, 407, 358, 99, 91 a 86

PMR δ TMS
CDCl₃ 0,82 /terminální metyl/, 1,22 /s, gem, dimetyl/, 2,17 /m, metylen alfa na keton/, 2,88 /t, J = 5 Hz, OH/, 3,82 /d, překrytí 3,90/, 3,90 /s, etylen/, 5,08 /s, benzylický metylen/, 6,83 /m, ArH/, 7,02 /d, J = 8 Hz, ArH/ a 7,40 /m, PhH/

Trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-karboxymetyl/cyklohexanonetylenketal:

IR /CHCl₃/ 3 636 až 2 273 /široké/, 1 724, 1 621 a 1 482 cm⁻¹

MS /m/e/ 508 /M⁺/, 449, 424, 418, 403, 402, 99, 91 a 86

PMR δ TMS
 CDC1₃ 0,82 /m, terminální metyl/, 1,22 /s, gem dimetyl/, 3,2 /m, benzylický metin/, 3,93 /s, etylen/, 5,10 /s, benzylický metylen/, 6,85 /m, ArH/, 7,10 /d, J = 8 Hz/, ArH/ a 7,41 /m, PhH/.

Podobně oxidací 2,60 g /5,80 mmolu/ cis-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-trans-4-/2-propenyl/cyklohexanolu se získá 1,4 g /54 % teorie/ cis-3-2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl trans-4-/2-oxoetyl/cyklohexanolu; 409 mg /15 % teorie/.

cis-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl] trans-4-/3-hydroxy-2-oxopropyl/cyklohexanolu a 120 mg /4,9 %/ cis-3-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-trans-4-/karboxymetyl/cyklohexanolu.

2-Oxoetylová sloučenina:

IR /CHCl₃/ 3 610, 3 425, 1 623 a 1 582 cm⁻¹

MS /m/e/ 450 /M⁺/, 422, 405, 365, 359, 342 a 91

PMR δ TMS
 CDC1₃ 0,82 /m, terminální metyl/, 1,23 /s, gem dimetyl/, 3,00 /m, benzylický metin/, 3,70 /m, karbinolový metin/, 5,09 /s, benzylický metylen/, 6,88 /d, J = 2 Hz, ArH/ 6,88 /dd, J = 8 a 2 Hz, ArH/, 7,10 /d, J = 8 Hz, ArH/, 7,40 /s, PhH/ a 9,53 /t, J = 1,5 Hz, CHO/.

alfa-hydroxyketon:

IR /CHCl₃/ 3 448, 1 721, 1 618 a 1 580 cm⁻¹

MS /m/e/ 480 /M⁺/, 466, 450, 449, 406 a 91

PMR δ TMS
 CDC1₃ 0,82 /m, terminální metyl/, 1,22 /s, gem dimetyl/, 3,75 /m, karbinolový metin/, 3,86 /bs, hydroxymetylen/, 5,08 /s, benzylický metylen/, 6,95 /m, ArH/, 7,05 /d, J = 8 Hz, ArH/ a 7,38 /s, PhH/

Kyselina:

R_f = 0,32/0,25 mm, silikagel - eter/

Podobným způsobem 3,4-trans-3-[2-benzyl-oxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-5-metyl-4-/2-propenyl/cyklohexanonetylenketel se oxiduje na odpovídající 4-/2-oxoetyl/cyklohexanonetylenketel se oxiduje na odpovídající 4-/2-oxoetyl/cyklohexanonový derivát. Také se připravují odpovídající 4-/3-hydroxy-2-oxopropyl/ a 4-/2-karboxymetyl/cyklohexanonové deriváty.

P ř í k l a d 5

Trans-3-/2,4-dibenzyloxyfenyl/-4-/2-propenyl/cyklohexanetylenketel

Směs 5,0 g /11,73 mmolu/ trans-3-/2,4-dibenzyloxyfenyl/-4-/2-propenyl/cyklohexanonu, 6,5 ml /117 mmolu/ etylenglykolu a 223 mg /1,17 mmolu/ p-toluensulfonové kyseliny v 50 ml benzenu se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 1,5 hodin. Voda se odstraní v Soxhletově extraktoru vyplněném molekulárním sítem. Reakční směs se ochladí a vnese se do 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 300 ml eteru. Eterová fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Triturováním se systémem diisopropyl-eter-hexan se získá 5,31 g /96 %/ žádané sloučeniny.

Teplota tání 112 až 113 °C.

HRMS /m/e/ 470, 2 520 /M⁺, vypočteno pro C₃₁H₃₄O₄: 470 /2 448/, 387, 379, 303, 181 a 91

Analýza pro C₃₁H₃₄O₄:

vypočteno: C 79,12 H 7,28

nalezeno: C 79,13 H 7,02

P ř í k l a d 6

Trans-3,4-trans-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-hydroxypropyl/-5-methylcyklohexanon-etylenketal.

Do směsi o teplotě 25 °C obsahující 3,28 g /10,3 mmolu/ merkuracetátu v 50 ml 50% vodného tetrahydrofuranu se přidá 5,2 g /10,3 mmolu/ trans-3,4-trans-4,5- 2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl -5-methyl-4-/2-propenyl/cyklohexanonetylenketalu v 25 ml tetrahydrofuranu. Další 25 ml vody se přidá do pomocného roztoku a míchá se. Přídavných 1,5 g /4,7 mmolu/ merkuracetátu se přidá za 2 hodiny a za 24 hodiny. Reakční směs se míchá celkem 64 hodin při teplotě 25 °C a pak se redukuje přidáním 20 ml 3N roztoku hydroxidu sodného a 20 ml 0,5M roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá po dobu dalších 30 minut a pak se vnese do 250 ml eteru a 300 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Eterový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 300 g silikagelu eluovaného 50 % systému eter-hexan, čímž se získá 1,5 g /30 %/ žádané sloučeniny ve formě oleje.

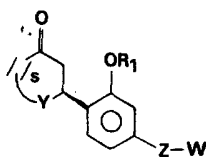
HRMS /m/e/ 522, 3 712 /M⁺, vypočteno pro C₃₄H₅₀O₄: 522,3 696/, 431, 407, 372, 113 a 91 /100 %/

PMR /CDCl₃/ 0,75 /m, terminální metyl/, 0,92 /d, J = 6, Hz, C-5 metyl/, 1,24 /s, gem dimethyl/, 3,35 /bm, karbinolové a benzylické metiny/, 3,90 /bs, etylenketal/, 5,03 /s, benzylický metylen/ a 6,6 až 7,5 /m, ArH/.

Trans-3,4-trans-4,5-3-[2-benzoyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-4-/2-hydroxypropyl/-5-methylcykloheptanonetylenketal se rovněž připraví tímto způsobem z odpovídajícího 4-/2-propenyl/cykloheptanonetylenketalu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

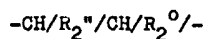
1. Způsob přípravy nových 3- 2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl -4/nebo 5-/substituovaných/cykloalkanonů obecného vzorce II



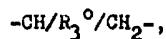
/II/

kde znamená

R₁ atom vodíku, benzylovou skupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,
s celé číslo 1 nebo 2,
Y skupinu obecného vzorce

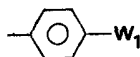


nebo obecného vzorce



kde znamená

- R_2'' atom vodíku nebo metylovou skupinu,
 R_2° hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R_3° hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
 W atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

W_1 atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru,

za podmínky, že v případě, kdy W znamená atom vodíku, znamená Z

a) alkylenovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku nebo

b) $-\text{alk}_1/\text{m}-\text{O}-\text{alk}_2/\text{n}$ skupinu,

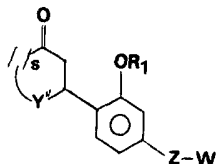
kde znamená každé $\text{alk}_1/$ a $\text{alk}_2/$ alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, každé m a n nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíku v $\text{alk}_1/$ plus $\text{alk}_2/$ je alespoň 5 a nejvýše 13 a že alespoň jeden ze symbolů m a n znamená 1, a za podmínky, že v případě kdy W neznámá atom vodíku, znamená Z

a) alkylenovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo

b) $-\text{alk}_1/\text{m}-\text{O}-\text{alk}_2/$ skupinu

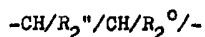
kde znamená každé $\text{alk}_1/$ a $\text{alk}_2/$ alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

každé m a n nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíku v $\text{alk}_1/$ plus $\text{alk}_2/$ je alespoň 3 a nejvýše 8 a že alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1, vyznačený tím, že katalizuje sloučenina obecného vzorce IIB

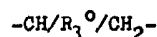


/IIB/

kde s , R_1 , Z a W mají shora uvedený význam a kde znamená Y skupinu obecného vzorce



nebo

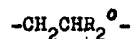


kde R_2'' má shora uvedený význam a kde každé R_2° a R_3° znamená alkenylovou skupinu nejvýše s 6 atomy uhlíku,

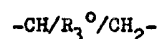
takto vytvořený ketal se hydratuje hydroborační oxidací při teplotě 0 až 50 °C v rozpouštědle inertním při reakci nebo organomerkurací a demerkurací za použití octanu rtuťnatého v rozpouštědle inertním při reakci při teplotě okolí, načež se redukuje hydroxyrtuťnatý meziprodukt borohydridem sodíku a ketalová chránící skupina se odstraní.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu 3-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]-4-/nebo 5-/substituovaných/cykloalkanonů obecného vzorce II, kde s, R₁, Z a W mají v bodu 1 uvedený význam a kde znamená

Y' skupinu obecného vzorce



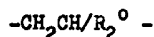
nebo



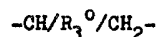
kde každé R₂[°] a R₃[°] znamená hydroxyalkylovou skupinu nejvýše s 6 atomy uhlíku,

vyznačený tím, že se hydratuje sloučenina obecného vzorce IIB, kde s, R₁, Z a W mají shora uvedený význam a kde znamená

Y'' skupinu obecného vzorce



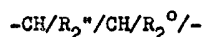
nebo



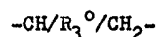
kde znamená každé R₂[°] a R₃[°] alkenylovou skupinu nejvýše se 6 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce II, kde R₁, s, Z, W mají shora uvedený význam, přičemž R₂[°] a R₃[°] znamená vždy oxoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce IIB, kde s, R₁, Z a W mají shora uvedený význam a

Y'' znamená skupinu obecného vzorce

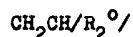


nebo

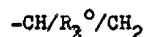


kde R₂[°] má shora uvedený význam a každé R₂[°] a R₃[°] znamená alkenylovou skupinu nejvýše s 6 atomy uhlíku metajordistenem sodným a katalytickým množstvím oxidu osmičelého v rozpouštědle inertním při reakci při teplotě 10 až 80 °C.

4. Způsob podle bodu 3 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce II, kde s, R₁, Z a W mají v bodu 1 uvedený význam a kde znamená Y' skupinu obecného vzorce

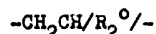


nebo

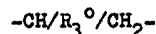


kde každé R₂[°] a R₃[°] znamená oxoalkylovou skupinu nejvýše s 6 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce IIB, kde s, R₁, Z a W mají shora uvedený význam a kde znamená

Y'' skupinu obecného vzorce



nebo



kde každé R₂[°] a R₃[°] znamená alkenylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku.