



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249135
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 16 03 83
[21] (PV 3305-84)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 16 03 82
(358751) Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 17 04 86
[45] Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 311/66
C 07 C 39/373
C 07 C 69/157

[72]
Autor vynálezu EGGLEER JAMES FREDERICK, STONINGTON, JOHNSON MICHAEL ROSS,
GALES FERRY, MELVIN LAWRENCE SHERMAN jr., LEDYARD,
CONNECTICUT (Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

[54] Způsob výroby bicyklických sloučenin s benzenovým kruhem

1

Vynález se týká způsobu výroby bicyklických sloučenin s benzenovým kruhem, zejména nových 5-hydroxy-7-substituovaných-3,4-dihydro-2H-benzopyranů, které jsou substituovány také v poloze 4, skupinou $C(R_2R_3)CH_2OH$ a jejich acylovaných derivátů a z farmaceutického hlediska přijatelných kationtových solí a adičních solí s kyselinami. Tyto sloučeniny jsou účinné jako látky ovlivňující činnost nervové soustavy, takže je možno je užít jako analgetika, antiemetika a látky, bránící průjmům u savců, včetně člověka. Sloučeniny je možno zpracovávat běžným způsobem na farmaceutické prostředky.

Přestože v současné době je k dispozici celá řada analgetik, pokračuje výzkum těchto látek s novým a lepším účinkem, protože stále není k dispozici látka, která by byla použitelná pro některé typy bolestivých stavů a přitom by měla co nejmenší vedlejší účinky. Nejběžnější analgetikum, kterým je aspirin není vhodné při velkých bolestech a mimoto má různé nežádoucí vedlejší účinky. Další účinnější látky tohoto typu, například d-propoxyfen, kodein a morfin jsou sloučeniny, jejichž používání vede k návyku. Je zcela zřejmé, že by bylo zapotřebí nalézt analgetika se silným účinkem bez vedlejších účinků.

2

V US patentových spisech čí. 3 507 885, 3 636 058, 3 649 650, 3 856 821, 3 928 598, 3 944 673, 3 953 603 a 4 143 139, je popsána celá řada dibenzo[b,d]pyranových derivátů s analgetickým účinkem, tyto látky jsou substituovány v poloze 9, například alkylovým zbytkem, hydroxyskupinou nebo alkoxykupinou. Zvláště významnou sloučeninou z této skupiny je dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, sloučenina, která má antiemetické vlastnosti a je účinná proti úzkostným stavům a současně má analgetické vlastnosti u různých živočichů, nyní se tato látka nazývá běžným označením nabilon.

V US patentovém spisu č. 4 152 450 jsou popsány různé 3-alkyl-1-hydroxytetrahydro-a-hexahydrodibenzo[b,d]pyrany s aminoskupinou nebo amidoskupinou v poloze 9, tyto látky jsou účinné jako analgetika, sloučeniny s antidepresivním a protiúzkostným účinkem a jako látky, snižující krevní tlak.

V publikaci Bergel a další, J. Chem. Soc., 286 (1943) je zkoumána náhrada pentylové skupiny v poloze 3,7,8,9,10-tetrahydro-3-pentyl-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-olu alkoxykupinami o 4 až 8 atomech uhlíku, přičemž bylo prokázáno, že tyto lát-

ky měly účinek, podobný hašiši v dávce 10 až 20 mg/kg, tento účinek však byl velmi malý.

V publikaci Loev a další, J. Med. Chem., **16**, 1 200 až 1 206 (1973) je provedeno srovnání 7,8,9,10-tetrahydro-3-substituovaných 6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-olů, v nichž substituentem v poloze 3 je skupina $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$ nebo $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}$. Sloučenina, která obsahovala etherový postranní řetězec byla o 50 % méně účinná pokud jde o ústřední nervovou soustavu než odpovídající látky, v nichž alkylový postranní řetězec byl přímo vázán na aromatický kruh a pětikrát účinnější než sloučenina v níž byl atom kyslíku nahrazen methylenovou skupinou.

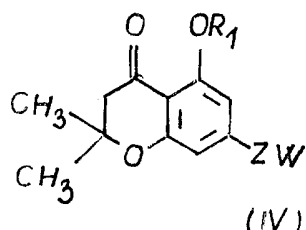
Mechoulam a Ederly v publikaci „Marijuana“, v redakci Machoulamově, Academic Press, New York, 1973, str. 127 popisují, že hlavní strukturální změny v molekule tetrahydrokannabinolu patrně snižují analgetickou účinnost.

V US patentu č. 4 087 545 se popisuje antiemetický a protizvrací účinek některých derivátů 1-hydroxy-3-alkyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů.

Sellam a další v N. E. J. Med. **293**, 795 (1975) popisují antiemetické vlastnosti delta-9-tetrahydrokannabinolu při perorálním podání u nemocných s protinádorovou léčbou.

δ -9-Tetrahydrokannabinol je popsán v publikaci Shannon a další (Life Sciences **23**, 49 až 54, 1978) jako látka, která nemá antiemetické účinky u psů, u nichž bylo vyvoláno zvracení podáním apomorfínu. Borison a další, N. England J. of Med. **298**, 1 480 (1978) popisují použití neanestetizovaných koček jako modelu pro stanovení antiemetického účinku sloučenin zejména v souvislosti se zvracením, které je vyvoláno sloučeninami, užívanými při léčbě zhoubných nádorů. Bylo prokázáno, že předběžné podání 1-hydroxy-3-(1',1'-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a-7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9(8H)-onu (nabilonu) neanestetizovaným kočkám chrání tyto kočky do značné míry před zvracením, které se jinak dostavuje po injekčním podání sloučenin s protinádorovým účinkem.

Výchozí látky, které se užívají při výrobě dále uvedených sloučenin jsou známé. Jde o sloučeniny obecného vzorce IV

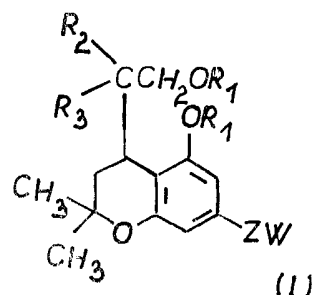


kde

R_1 , M , Z a W mají dále uvedený význam. Způsob výroby výchozích sloučenin je uveden v US patentu č. 4 143 139 ze 6. března 1979 a v US patentu č. 4 235 913 ze dne 25. listopadu 1980.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnými látkami, které je možno užít u savců jako uklidňujících látek, protikřečových látek, diuretik, látek proti průjmům a proti kašli a prostředků proti glaukomu. Tyto sloučeniny jsou zvláště účinné u savců včetně lidí jako analgetika, látky proti průjmům a k léčbě a prevenci emeze a nauzei, zvláště v případech, že tyto stavy jsou vyvolány protinádorovými látkami. Sloučeniny nemají protinarkotický účinek a při jejich použití nevzniká návyk.

Předmětem vynálezu je způsob výroby bicyklických sloučenin s benzenovým kruhem obecného vzorce I



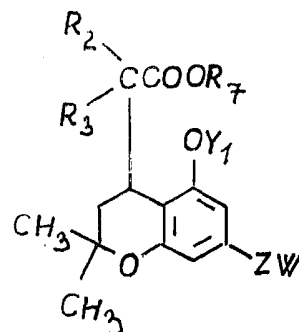
kde

R_1 znamená atom vodíku nebo skupinu CH_3CO ,

R_2 a R_3 znamenají atom vodíku nebo methyl,

Z znamená skupinu $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo skupinu $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_6$ a

W znamená atom vodíku nebo fenyl, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce



kde

R_2 , R_3 a W mají svrchu uvedený význam, Y_1 znamená atom vodíku, methyl, benzyl, benzoyl nebo acetyl a

R_7 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

nebo cyklický ester, vznikající v případě, že R_7 a Y_1 znamenají atomy vodíku, za přítomnosti rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek, hydridem kovu, s výhodou lithi-umaluminiumhydridem nebo katalytickou hydrogenací při použití katalyzátoru ze skupiny ušlechtilých kovů.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž

R_1 znamená atom vodíku nebo acetyl,

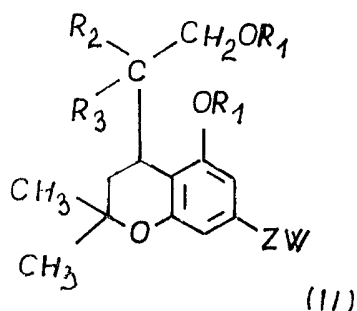
R_2 a R_3 znamenají atomy vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrický atom v poloze 4, další asymetrický střed může vzniknout v poloze 7 (ZW). Je samozřejmé, že vynález zahrnuje racemické směsi sloučenin obecného vzorce I směsi diastereomerů, čisté enantiomery a diastereomery. Použití racemických směsí, směsí diastereomerů a čistých enantiomerů a diastereomerů je závislé na biologickém vyhodnocení, jak bude dále uvedeno.

Jak bylo uvedeno svrchu, jsou sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu zvláště cenné jako analgetika, protipřijímové látky, antiemetika a látky proti nauzei u savců včetně člověka. Použitím těchto látek je možno vyvolat analgetické stavy u savců a je možno potlačit zvracení a nauzeu tak, že se podá perorálně nebo parenterálně účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo soli těchto látek, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu je možno zpracovat na farmaceutické prostředky s analgetickým účinkem, tím, že se na tento prostředek zpracuje účinné množství sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu nebo její soli spolu s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž B znamená atom vodíku je možno znázornit obecným vzorcem II



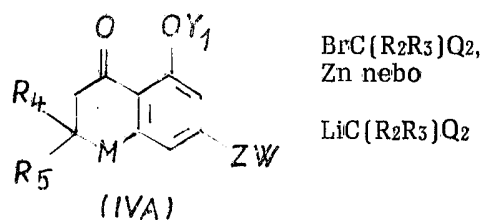
kde

R_1 až R_3 , Z a W mají svrchu uvedený význam.

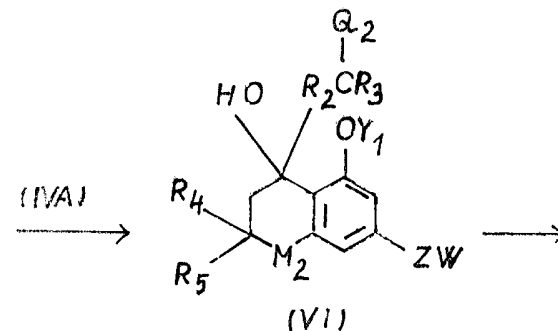
Schéma A znázorňuje způsob výroby sloučeniny vzorce II. Výchozí ketony vzorce IVA jsou popsány v US patentu číslo 4 143 139 ($M_2 = O$).

Schéma A

Sloučeniny vzorce II

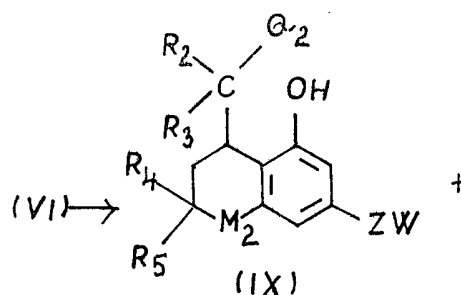


($M_2 = O$)



$Q_2 = COOR_7$

$R_7 = H, CH_3$ nebo C_2H_5



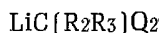
($Q_2 = COOR_7$)

(X)

(IX, $Q_2 = COOR_7$ $\xrightarrow{LAH}$ (II)
nebo (X)

Ve výchozích látkách obecného vzorce IVA znamená Y_1 ochrannou skupinu na hydroxylové skupině, například benzyl nebo methyl, R_4 , R_5 , M_2 , Z a W mají svrchu uve-

dený význam. V prvním stupni reakčního sledu se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce IVA s α -halogenesterem za přítomnosti kovového zinku podle dobře známé reakce Reformatsky-ho za vzniku odpovídajícího meziprojektu obecného vzorce VI. Tento stupeň je možno provést také modifikací Reformatsky-ho reakce při použití lithného derivátu kyseliny octové, s výhodou esteru lithia obecného vzorce



kde

Q_2 znamená skupinu COOR_7 a

R_2 , R_3 a R_7 mají svrchu uvedený význam.

Souhrnný článek, týkající se Reformatsky-ho reakce je uveden v publikaci Rathke, *Organic Reactions*, **22**, 423 až 460 (1975).

V případě, že se užijí svrchu uvedené α -halogenestery, je výhodným reakčním činidlem bromovaná sloučenina obecného vzorce



kde

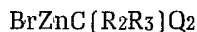
R_2 a R_3 znamenají atomy vodíku, methylové nebo ethylové zbytky a

Q_2 znamenají skupiny CN nebo COOR_7 ,

kde

R_7 znamená methyl nebo ethyl.

Uvedené reakční činidlo se uvede ve styk například s alespoň ekvimolárním množstvím kovového zinku za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek za vzniku organokovového meziprojektu vzorce



kde

R_2 , R_3 a Q_2 mají svrchu uvedený význam, a tento meziprojekt se pak uvede v reakci s ketonem obecného vzorce IVA za vzniku požadovaného meziprojektu obecného vzorce VI po hydrolýze reakční směsi, například hydroxidem amonným nebo kyselinou octovou. Je také možno postupovat tak, že se kovový zinek, reakční činidlo vzorce $\text{BrC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ a výchozí keton obecného vzorce IVA uvedou ve styk současně za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek za vzniku požadovaného meziprojektu obecného vzorce VI.

Výhodné teplotní rozmezí pro reakci mezi reakčním činidlem $\text{BrC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ a výchozím materiálem obecného vzorce IVA je 0°C až teplota varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem; příkladem rozpouštědel, inertních za reakčních podmínek mohou být benzen, toluen, ethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, 1,2-dimethoxyethan, diethylen glykoldimethylether, trimethylboritan a směsi těchto rozpouštědel. Výhodnými látkami jsou benzen, tetrahydro-

furan, dimethoxymethan a 1,2-dimethoxyethan. Požadovaný meziprojekt obecného vzorce VI se izoluje běžným způsobem. Získané surové meziprojekty se popřípadě čistí standardními způsoby, například překrystalováním nebo chromatografií na sloupci.

V případě, že se při výrobě meziprojektů obecného vzorce VI užijí derivátů lithia vzorce $\text{LiC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$, je možno tyto látky získat několika známými způsoby, které jsou uvedeny například v publikaci Fieser „Reagents for Organic Chemistry“, Wiley-Interscience, New York, sv. 3, 1972. Výhodným způsobem je použití lithiumdialkylamidu a esteru nebo nitrilu kyseliny octové vzorce $\text{CH}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek. Zvláště výhodným typem lithiumdialkylamidu je lithiumdicyklohexylamid. Tato sloučenina se získá například z ekvimolárního množství n-butyllithia a dicyklohexylaminu v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek. Při tapickém průběhu reakce se obě reakční činidla uvedou ve styk v bezvodé směsi a v inertní atmosféře, například pod dusíkem při teplotě -80 až -70°C v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek a k výsledné suspenzi se přidá ekvimolární množství reakčního činidla vzorce $\text{CH}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ při téže teplotě. Výsledná lithná sloučenina vzorce $\text{LiC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ se pak okamžitě uvede do reakce s výchozím ketonem obecného vzorce IVA v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek při teplotě -80 až -70°C . Reakce je obvykle ukončena v průběhu 1 až 10 hodin, pak se reakční směs smísí s ekvivalentním množstvím slabé kyseliny, například kyseliny octové, čímž se rozloží lithná sůl výsledného produktu. Produkt se pak izoluje běžným způsobem a popřípadě čistí svrchu uvedeným způsobem. Rozpouštědlem, které je inertní za reakčních podmínek může být některé z rozpouštědel, která byla svrchu uvedena pro reakci s použitím halogenesteru.

4-Hydroxy-4-($\text{R}_2\text{R}_3\text{CQ}_2$)-substituované sloučeniny obecného vzorce VI, získané svrchu uvedeným způsobem se pak podrobí hydrogenolýze s následným odstraněním ochranné skupiny Y_1 na hydroxyskupině za vzniku sloučenin obecného vzorce IX nebo X nebo směsi těchto látek. Hydrogenolýza sloučenin obecného vzorce VI, v nichž Q_2 znamená skupinu COOR_7 se obvykle provádí vodíkem za přítomnosti katalyzátoru ze skupiny ušlechtilých kovů. Příkladem těchto kovů může být nikl, palladium, platina a rhodium. Katalyzátor se obvykle užívá v katalytickém množství, například 0,01 až 10 hmotnostních %, s výhodou 0,1 až 2,5 hmotnostních %, vztaženo na množství sloučeniny obecného vzorce VI. Je často vhodné uložit katalyzátor na inertní nosič, zvláště výhodným katalyzátorem je palladium na inertním nosiči, například na aktivním uhlí.

Běžným způsobem, kterým je možno provádět tuto přeměnu je způsob, při němž se míchá nebo protřepává roztok sloučeniny obecného vzorce VI ve vodíkové atmosféře za přítomnosti některého ze svrchu uvedených katalyzátorů ze skupiny ušlechtilých kovů. Vhodná rozpouštědla pro tuto hydrogenolyzu jsou ta rozpouštědla, která dostatečně rozpouští výchozí sloučeninu obecného vzorce VI, avšak sama nepodléhají hydrogenaci nebo hydrogenolyze. Příkladem vhodných rozpouštědel mohou být nižší alkanoly, například methanol, ethanol a isopropanol, ethery jako diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan, estery s nízkou molekulovou hmotností jako ethylacetát a butylacetát, terciární amidy jako N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon a směsi těchto látek. Plynňý vodík se obvykle od reakční směsi přivádí tak, že se reakce provádí v uzavřené nádobě s obsahem sloučeniny obecného vzorce VI, rozpouštědla, katalyzátoru a vodíku. Tlak uvnitř reakční nádoby se může pohybovat v rozmezí 10 až 1000 MPa. Výhodné tlakové rozmezí v případě, že prostředím uvnitř reakční nádoby je čistý vodík je 20 až 50 MPa. Hydrogenolyza se obvykle provádí při teplotě 0 až 60 stupňů Celsia, s výhodou 25 až 50 °C. Při použití výhodného teplotního a tlakového rozmezí probíhá hydrogenolyza obvykle pouze několik hodin, například 2 až 24 hodin.

Produkt je pak možno izolovat běžným způsobem, například filtrací k odstranění katalyzátoru a odpaření rozpouštědla nebo dělením směsi mezi vodu a rozpouštědlo, nemísitelné s vodou s následným odpařením vysušeného extraktu.

V případě, že se užije pro hydrogenolyzu sloučenina obecného vzorce VI, v níž Y_1 znamená atom vodíku nebo benzyl a Q_2 znamená skupinu $COOR_7$, získá se jako výsledný produkt obvykle směs odpovídající karboxylové kyseliny nebo jejího esteru obecného vzorce IX a laktonu obecného vzorce X, který se vytváří odstraněním skupiny R_7OH ze sloučeniny obecného vzorce IX. Taková získaná směs může být užita jako taková nebo je možno látku ze směsi oddělit známým způsobem, například krystalizací a/nebo chromatografií na silikagelu.

V případě, že se jako výchozí látky pro hydrogenolyzu užije sloučenina obecného vzorce VI, v níž Y_1 znamená alkylový zbytek, benzoyl nebo alkanoyl ve svrchu uvedeném významu a Q_2 znamená skupinu $COOR_7$, je jediným získaným výsledným produktem odpovídajícím Y_1 , substituovaný derivát sloučeniny obecného vzorce IX. Odstraněním ochranné skupiny Y_1 na hydroxyskupině například hydrolýzou v případě, že Y_1 znamená benzoyl nebo alkanoyl ve svrchu uvedeném významu nebo známým odštěpením etherové skupiny v případě, že Y_1 znamená alkyl ve svrchu uvedeném význa-

mu, například směsí bromovodíku a kyseliny octové se získá výsledná sloučenina obecného vzorce IX nebo její směs s laktonem obecného vzorce X.

Sloučeniny obecného vzorce IX, v nichž $Q_2 = COOR_7$ a sloučeniny vzorce X, jakož i směsi těchto sloučenin jsou cennými meziprodukty pro výrobu odpovídajících hydroxysloučenin obecného vzorce II, při použití známých reakčních činidel, například hydridů jako lithiualuminiiumhydridu nebo borohydridu lithného, borohydridu hliníku, boranu, hydridu hliníku a triethylborohydridu lithia, jakož i katalytickou hydrogenací při použití katalyzátorů ze skupiny ušlechtilých kovů. Výhodnými redukčními činidly jsou hydridy, s výhodou lithiualuminiiumhydrid z hlediska hospodárnosti i účinnosti. Redukce se provádí v nepřítomnosti vody za přítomnosti inertního rozpouštědla, například ethyletheru, tetrahydrofuranu, 1,2-dimethoxyethanu a diethylen glykoldimethyletheru. V typických příkladech se sloučenina obecného vzorce IX, v němž Q_2 znamená skupinu $COOR_7$, lakton vzorce X nebo směs těchto sloučenin rozpustí v rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek a k roztoku se přidá přibližně ekvimolární množství hydridu, například lithiualuminiiumhydridu v tomtéž rozpouštědle, načež se směs udržuje na teplotě -50 až 50 °C, s výhodou 0 až 30 °C. Za těchto podmínek je redukce v podstatě ukončena v průběhu 2 až 24 hodin, pak se přebytek redukčního činidla odstraní například opatrným přidáním rozpouštědla s obsahem vody nebo ethylacetátu a produkt se izoluje známým způsobem, například promytím reakční směsi vodou s následným odpařením vysušené organické fáze. Případné čištění je možno provádět například překrystalováním nebo chromatografií na sloupci.

5-Acetoxyalkoholy obecného vzorce II, v němž $Q = CH_2OH$, $R_1 = COOCH_3$ je možno získat tak, že se podrobí selektivní acylaci odpovídající dihydroxysloučenina, v níž R_1 se rovná H. Při výhodném provádění způsobu selektivní acylace se dihydroxysloučenina smísí s ekvimolárním množstvím terciárního alkylaminu, například triethylaminu a dialkylaminopyridinu, například 4-dimethylaminopyridinu za přítomnosti organického rozpouštědla, které je inertní za reakčních podmínek. Pak se přidá ekvimolární množství anhydridu kyseliny octové při teplotě nižší než při teplotě místnosti, s výhodou při teplotě -10 až 20 °C, zvláště 0 až 10 °C. Směs se na této teplotě udržuje v typických příkladech přibližně 1 až 4 hodiny, načež se nechá zteplat na teplotu místnosti a výsledný produkt se izoluje například extrakcí s následným odpařením extraktu, čímž se získá surový produkt, který se čistí chromatografií na sloupci. Výhodným rozpouštědlem, inertním za reakčních podmínek pro použití při svrchu uve-

dené reakci je například methylenchlorid, chloroform a ethylether.

Estery sloučenin obecného vzorce II, v němž R₁ znamená alkanoylovou skupinu je možno snadno připravit tak, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce I, v níž R₁ znamená atom vodíku s příslušnou alkankyselinou za přítomnosti kondenzačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu. Obdobným způsobem je také možno tyto látky získat tak, že se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II, v němž R₁ znamená atom vodíku s příslušným chloridem nebo anhydridem kyseliny, například acetylchloridem nebo anhydridem kyseliny octové za přítomnosti zásady, například pyridinu.

Analgetické vlastnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu je možno stanovit při použití pokusů, při nichž se užívá tepelných podnětů, jimž se pokusná zvířata brání, jako je tomu například v pokusech se škubnutím myšního ocasu, je také možno užít chemických podnětů, například měření schopnosti sloučeniny potlačit bolestivé křeče po fenylobenzochinonu u myši. Tyto pokusy budou dále popsány.

Pokusy, při nichž bylo použito tepelných podnětů

a) Pokus s horkou destičkou na myši

Při těchto pokusech bylo užito modifikované metody, popsané v publikaci Woolfe a MacDonald, J. Pharmacol., Exp. Ther., **80**, 300 až 307 (1944). Na myši tlapy se aplikuje řízený tepelný podnět prostřednictvím hliníkové destičky o tloušťce 3 mm. Pod destičkou je uložena infračervená žárovka o výkonu 250 W. Tepelný regulátor, který je spojen s termistorem na povrchu destičky zajišťuje, aby lampa měla stálou teplotu 57 °C. Každá myš se uloží do skleněného válce o průměru asi 15 cm, který je uložen na horké destičce a čas se začne odečítat v okamžiku, kdy se končetina zvířete dotkne destičky. Po půl hodině a po dvou hodinách po podání zkoumané sloučeniny se stanoví čas, při němž myš odtahuje jednu nebo obě zadní tlapy nebo se stanoví dávka, která zajistí 10 sekund bez těchto pohybů. Morfin má v tomto případě MPE₅₀ = 4 až 5,6 mg/kg podkožně.

b) Pokus s odtažením myšního ocasu

Pokus s odtažením myšního ocasu byl proveden v modifikaci způsobu, popsaného v publikaci D'Amour a Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther., **72**, 74 až 79 (1941); bylo užito řízeného tepla s vysokou intenzitou, které bylo aplikováno na ocas. Každá z myši byla uložena do kovového válce, z něhož na jednom konci vyčníval její ocas. Tento válec byl uložen tak, aby ocas ležel nad žárovkou. Žárovka byla zakryta hliníkovým stí-

nidlem. Na začátku pokusu se stínidlo odstraní, světlo ze žárovky se nechá procházet štěrbinou tak, aby zahřívalo konec ocasu. Současně se odečítá čas. Po určité době latence je možno pozorovat náhlé odtažení ocasu. Nešetřené myši reagují obvykle v průběhu 3 až 4 sekund. Koncovým bodem pokusu je dosažení doby latence 10 sekund. Každá myš se sleduje půl a dvě hodiny po ošetření morfinem a zkoumanou látkou. Morfin má MPE₅₀ 3,2 až 5,6 mg/kg podkožně.

c) Ponoření ocasu

V tomto pokusu bylo užito modifikace metody, popsané v publikaci Benbasset a další, Arch. int. Pharmacodyn., **122**, 434 (1959). Postupuje se tak, že se samci bílých myši o hmotnosti 19 až 21 g kmene Charles River CD-1 zváží a označí pro identifikaci. Obvykle se užije pět zvířat pro každou pokusnou skupinu, přičemž každé zvíře je současně svou vlastní kontrolou. Obvykle se postupuje u nových sloučenin tak, že se jako první dávka užije dávka 56 mg/kg intraperitoneálně nebo podkožně, dávka se podá v objemu 10 ml/kg. Po ošetření se po půl hodině a po dvou hodinách uloží zvíře do válce. Kontrolní ošetření se provádí ještě před podáním účinné látky. Každý válec je dírkován k zajištění dostatečného průvodu vzduchu a je uzavřen nylonovou zátkou, jíž prochází ocas zvířete. Válec je udržován ve vzpřímené poloze, takže ocas je úplně ponořen do lázně, jejíž teplota je stále udržována na 56 °C. Koncovým bodem pokusu je vždy energické trhnutí ocasu, které je spojeno s pohybovou odpovědí celého zvířete. V některých případech po podání analgetických účinných látek není odpověď zvířete tak výrazná. Aby nedošlo k poškození tkáně, je pokus vždy ukončen a ocas vždy odstraněn z vodní lázně po 10 sekundách. Naměřená doba latence se vždy vyjadřuje zaokrouhlená na nejbližší polovinu sekundy. Kromě nových účinných látek se vždy provádí kontrolní pokusy s rozpouštědlem, a se standardní účinnou látkou se známým účinkem. V případě, že látka po běžné době dvou hodin je stále ještě účinná, provádí se další pokusy po 4 až 6 hodinách. Pokus je vždy ukončen po 24 hodinách, jestliže je po této době ještě možno prokázat účinnost zkoumané sloučeniny.

Pokusy s použitím chemických látek

Potlačení bolestivých křečí, vyvolaných fenylobenzochinonem

Skupiny po pěti myších kmene Carworth Farms CF-1 se předběžně ošetří podkožně nebo perorálně fyziologickým roztokem chloridu sodného, morfinem, kodeinem nebo zkoumanou sloučeninou. 20 minut po

podkožním ošetření nebo 50 minut po perorálním podání se každému zvířeti z každé skupiny intraperitoneálně podá fenylbenzochinon, dráždící látka, která vyvolává břišní stahy. Po podání dráždící látky se čeká 5 minut, načež se myši 5 minut pozorují a zaznamenává se přítomnost bolestivých křečí. Stanoví se hodnota MPE_{50} pro zábranu těchto křečí.

Pokusy s použitím tlaku

Haffnerův pokus se stlačením krysího ocasu

V těchto pokusech bylo užito modifikace postupu, uvedeného v publikaci Haffner, Experimentelle Prüfung Schmerzstillender Mittel Deutch Med. Wschr., **55**, 731 až 732 (1929). Tímto způsobem byla zkoumána schopnost účinných látek, vyrobených způsobem podle vynálezu na agresivní chování krys po stlačení ocasu. K pokusu bylo užito krysích samců o hmotnosti 50 až 60 g kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před podáním účinné látky a znovu po 0,5, 1, 2 a 3 hodinách po ošetření se uloží na kořen krysího ocasu svorka o velikosti 7,5 centimetru (Johns Hopkins). Koncovým bodem každého pokusu je útok s kousáním, namířený na tento podnět s latencí, která se zaznamenává v sekundách. V případě, že nedojde k útoku, odstraní se svorka po 30 sekundách. Morfin je účinný v dávce 17,8 mg/kg intraperitoneálně.

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{doba pokusu} - \text{doba u kontrol}}{\text{doba ukončení} - \text{doba u kontrol}} \times 100.$$

Jak již bylo uvedeno, jsou sloučeniny podle vynálezu použitelné jako antiemetika a jako látky, potlačující nauzeu u savců. Zvláště jsou vhodné jako sloučeniny, potlačující zvracení a nauzeu při podávání protinádorových látek.

Antiemetické vlastnosti byly stanoveny na neanestetizovaných kočkách podle publikace Proc. Soc. Exptl. Biol. a Med., **168**, 437 až 440 (1979).

Protiprůjmový účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu u myši při průjmu, vyvolaném PGE_2 (prostaglandin E_2)

Protiprůjmový účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu se stanoví modifikací způsobu, popsaného v publikaci Dajani a další, European Jour. Pharmacol., **34**, 105 až 113 (1975). Tímto způsobem je možno vyvolat průjem u jinak neošetřených myši v průběhu 15 minut. Předem ošetřená zvířata, u nichž nedojde k průjmu se považují zvířata, chráněná účinnou látkou. Účinek těchto látek se hodnotí pouze podle toho zda dojde k vodnatým stolicím, které se

Pokusy s elektrickým proudem

Test na obranný reflex

V těchto pokusech bylo užito testu na obranný reflex podle publikace: Tenen, Psychopharmacologia, **12**, 278 až 285 (1968), aby bylo možno stanovit práh bolestivosti. K pokusu se užijí samci bílých krys o hmotnosti 175 až 200 g kmene Charles River (Sprague-Dawley) CD. Před aplikací účinné dávky se končetiny každé krysy ponoří do roztoku chloridu sodného s 20 % glycerolu. Pak se zvířata uloží do komory a vystaví se působení elektrických podnětů o trvání 1 sekundy, intenzita těchto podnětů se zvyšuje v intervalech 30 sekund. Užije se intenzity 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. Chování každého zvířete se hodnotí podle přítomnosti a) obranného pohybu s odtažením tlapek, b) zakvičení a c) skoku vzhůru nebo dopředu na začátku podnětu. Série podnětů se užijí u každé krysy před podáním účinné látky a 0,5, 2, 4 a 24 hodin po podání účinné látky.

Výsledky svrchu uvedených pokusů se vyjadřují v procentech maximálního možného účinku (% MPE). Tato hodnota pro každou účinnou látku se statisticky vyhodnocuje ve srovnání s toutéž hodnotou pro standardní látku a s kontrolními hodnotami před podáním účinné látky. Uvedená hodnota se vyjadřuje následujícím vztahem

podstatně odlišují od normálního myšího trusu, nebo k těmto stolicím nedojde.

K pokusu se užijí bílé myši kmene Charles River CD-1. Tyto myši se užijí k pokusům za týden po příjmu. Myši mají hmotnost 20 až 25 g. Krmí se podle libosti do 18 hodin před pokusem, v této době se krmivo odebere.

Zvířata se zváží a označí pro identifikaci. Pro každou účinnou látku se užije obvykle pět myši. Myši o hmotnosti 20 až 25 g se uloží do klecí po skupinách a před pokusem se jim v noci nepodává krmivo, voda se podává podle libosti. Zvířatům se pak podá PGE_2 v dávce 0,32 mg/kg intraperitoneálně v 5% ethanolu hodinu po podání účinné látky a zvířata se okamžitě uloží po jednom do průhledných akrylových klecí o rozměru 15 × 15 × 18 cm. Vyměnitelná podložka na dně každé klece se na konci 15 minut vyjme a zjistí se, zda došlo nebo nedošlo k průjmu. V kontrolním pokusu se užije rozpouštědlo + PGE_2 a další skupina, které se podá pouze rozpouštědlo.

Údaje se analyzují při použití lineární regrese probitů při použití logaritmické dáv-

ky, stanoví se maximum pravděpodobnosti. Užije se počítací, který hodnotí výsledky analýzou lineární regrese včetně stupně volnosti, součtu čtverců, průměru čtverců a kritických hodnot F_{05} a χ^2 . V případě, že regrese je statisticky významná, vypočítá se ED_{50} , ED_{70} a ED_{90} a pak 95 % meze spolehlivosti.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu jsou účinné jako analgetika, proti-průjmové látky, látky proti zvracení a nauzeu při perorálním a parenterálním podání a je možno je podávat k těmto účelům ve formě prostředků, které obsahují účinnou látku a farmaceutický nosič, který se volí podle způsobu podání. Může tedy jít například o tablety, pilulky, prášky nebo granule s obsahem nosičů jako je škrob, mléčný cukr, některé typy hlinek a podobně. Může také jít o kapsle, obsahující účinnou látku spolu se stejným nebo podobným nosičem. Perorální podání je vhodné také pro suspenze, roztoky, emulze, sirupy a elixíry, které mohou obsahovat chuťové a barevné látky. Pro perorální podání jsou pro převážnou většinu případů vhodné tablety nebo kapsle s obsahem 0,01 až 100 mg účinné látky.

Suspenze a roztoky účinných látek zvláště těch, v nichž R_1 znamená hydroxyskupinu se obvykle připraví těsně před použitím, aby nedošlo například k oxidaci nebo k vysrážení ze suspenze nebo roztoku. V tomto případě se dodává pevná látka, kterou je možno užít i pro přípravu injekčních prostředků.

Lékař snadno stanoví dávku, která bude nejvhodnější pro jednotlivé případy a bude se měnit v závislosti na věku, hmotnosti a stavu nemocného a na způsobu podání. Obvykle však je počáteční analgetická dávka stejně jako dávka, potlačující nebo léčící nauzeu u dospělých v rozmezí 0,01 až 500 mg denně v jednotlivé dávce nebo několika dílčích dávkách. V mnoha případech není nutné překročit dávku 100 mg denně. Při perorálním podání se dávka pohybuje v rozmezí 0,01 až 300 mg/den, s výhodou 0,10 až 50 mg/den. Pro parenterální podání je výhodné rozmezí dávek 0,01 až 100 mg/den, výhodné rozmezí je 0,01 až 20 mg/den.

Příklad 1

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-
-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Do baňky o objemu 1 litr, opatřené třemi hrdly s mechanickým míchadlem, teploměrem a chladičem se vhání bezvodý dusík a do baňky se vloží 8,5 g (36 mmolů) 1,3-dihydroxy-5-(2,2-dimethylheptyl)benzenu a 4,6 g (46,0 mmolů) kyseliny 3,3-dimethylakrylové. Směs se energicky míchá a současně zahřívá na teplotu 135 °C. Pak se teploměr nahradí nálevkou opatřenou chladi-

čem a nálevkou se rychle přidá 11,3 ml (107,4 mmolů) etherátu trifluoridu boritého. Směs se zahřívá ještě 10 minut, pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a míchá se dalších 10 minut. Přidá se 10 ml chladné vody a pak 40 ml hydroxidu sodného o koncentraci 6 N a výsledná směs se zahřívá 5 minut na teplotu 80 °C. Pak se směs přestane zahřívát a okyselí se přidáním 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a zchladí se na teplotu 30 °C, při této teplotě se přidá 200 ml ethyletheru. Směs se ještě 5 minut míchá, načež se vrstvy oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát 50 mililitry etheru. Etherové vrstvy se slíjí, postupně se promyjí dvakrát 80 ml vody, jedenkrát 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, třikrát 50 mililitry hydroxidu sodného o koncentraci 1 N, jedenkrát 100 ml chloridu sodného a jedenkrát 100 ml vody, pak se roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Ether se odpaří ve vakuu, čímž se získá 11,8 g olejovité kapaliny, která je dostatečně čistá pro použití v následujícím stupni.

Surový produkt je také možno chromatografovat na sloupci silikagelu, který se vymývá etherem a hexanem. Frakce se sledují chromatografií na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etheru a hexanu v objemovém poměru 9 : 1, produkt má R_f 0,41. Ve výťažku 77,7 % se získá 8,9 g výsledného produktu.

1H -NMR-spektrum ($CDCl_3$) ppm (δ):

0,80 až 0,81 (m, 3H),
1,0 až 1,7 (m, 22H),
2,7 (s, 2H),
6,3 až 6,7 (m, 2H),
11,6 (s, 1, zmizí po přidání D_2O).

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má maxima při cm^{-1} :

3 400 (OH), 2 899 (CH), 1 639 (C=O).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 318.

Analýza pro $C_{20}H_{30}O_3$

vypočteno:

C: 75,43, H: 9,50 %,

nalezeno:

C: 75,40, H: 9,54 %.

Příklad 1A

dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-
-(5-fenyl-2-pentyloxy)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Směs 16,4 g (100 mmolů) 5-fenyl-2-pentanolu, 28 ml (200 mmolů) triethylaminu a 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře zchladí na lázni s vodou a ledovou drtí. Pak se po kapkách přidává

8,5 ml (110 mmolů) methansulfonylchloridu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu tak, aby teplota zůstávala na stálé hodnotě. Pak se směs nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se zfiltruje k odstranění triethylaminhydrochloridu. Filtrační koláč se promyje bezvodým tetrahydrofuranem a promývací kapalina a filtrát se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitý produkt. Tento produkt se rozpustí ve 100 mililitrech chloroformu a roztok se promyje dvakrát 100 ml vody a pak jedenkrát 20 mililitry nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Odpařením rozpouštědla se ve výtěžku 89,7 % získá 21,7 g 5-fenyl-2-pentanomesylátu, který se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

Směs 2,08 g (10 mmolů) 2,2-dimethyl-5,7-dihydroxy-4-chromanonu, 2,76 g (20 mmolů) uhličitanu draselného, 10 ml N,N-dimethylformamidu a 2,64 g (11 mmolů) 5-fenyl-2-pentanomesylátu se v dusíkové atmosféře zahřívá na olejové lázni 1,75 hodiny, na teplotu 80 až 82 °C. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti a vlije do 100 mililitrů směsi vody a ledové drti. Vodný roztok se extrahuje dvakrát 25 ml ethylacetátu, extrakty se slíjí a postupně se promývají třikrát 25 ml vody a jedenkrát 25 mililitry nasyceného roztoku chloridu sodného. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, odbarví aktivním uhlím a odpaří, čímž se získá olejovitý produkt, který krystalizuje po přidání malého množství čistého produktu, produkt se získá v kvantitativním výtěžku a má teplotu tání 83 až 84 °C.

Příklad 2

dl-5-Benzyl oxy-2,2-dimethyl-7-
-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Do baňky s obsahem 3,52 g (45 mmolů) hydridu draslíku ve formě 50% suspenze v oleji po pětinasobném promytí pentanem k odstranění oleje dekantací se přidá 50 ml N,N-dimethylformamidu, který byl čištěn tak, že byl míchán přes noc s hydridem vápníku a pak destilován. Směs se míchá a současně zchladí na teplotu 0 °C, načež se po kapkách přidává 11,8 g (36 mmolů) surového 3-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-onu ve 100 ml čištěného dimethylformamidu takovou rychlostí, aby teplota nepřevýšila 6 °C. Přidávání trvá přibližně 20 minut. Směs se pak nechá zteplat na teplotu místnosti a hodinu se míchá, pak se zchladí na 3 °C a přidá se po kapkách v průběhu 10 minut roztok 4,4 ml (37 mmolů) benzylbromidu v 50 ml dimethylformamidu, přičemž teplota se udržuje na hodnotě nižší než 8 °C. Pak se směs nechá zteplat na teplotu místnosti a míchá se 4 hodiny. Reakce se zastaví tak, že se pomalu po kapkách přidá 10 ml vody, pak se směs zředí

500 ml ethyletheru, promyje se jedenkrát 150 ml vody, třikrát 150 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové, jedenkrát 100 ml vody, jedenkrát 150 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, jedenkrát 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a jedenkrát 150 ml vody. Promytý etherový roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a 15 g takto získaného oleje se čistí chromatografií na sloupci s obsahem 200 g sílikagelu o rozměru částic 40 až 63 mikrometrů, sloupec se vymývá pentanem a ethylacetátem. Odpařením frakcí s obsahem produktu se ve výtěžku 60 % získá 8,8 g pevné látky. Po překrystalování z hexanu nebo pentanu se získají krystaly o teplotě tání 52 až 52,5 °C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) ppm (δ):

0,85 (s, 3H),
1,0 až 1,8 (m, 22H),
2,7 (s, 2H),
6,5 (s, 2H),
7,2 až 7,8 (m, 5H).

Hmotnostní spektrum (m/e): M⁺ 408.

Analýza pro C₂₇H₃₀O₃

vypočteno:

C: 79,37, H: 8,88 %,

nalezeno:

C: 79,22, H: 8,74 %.

Příklad 3

dl-5-Benzyl oxy-4-ethoxykarbonylmethyl-
-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-
-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. Do baňky o objemu 200 ml se třemi hrdly opatřené magnetickým míchadlem, nálevkou a vstupem pro dusík se vloží 11,36 mililitru (25 mmolů) n-butyllithia v hexanu o koncentraci 2,2 N při teplotě -78 °C. Roztok se zředí 12 ml tetrahydrofuranu, který byl předběžně čištěn kovovým sodíkem a destilován. Pak se po kapkách přidá nálevkou 4,52 g (25 mmolů) dicyklohexylaminu ve 12 ml tetrahydrofuranu, čištěného stejným způsobem. K vzniklé suspenzi se po kapkách přidá 2,44 ml (25 mmolů) ethylacetátu a výsledná směs se míchá 15 minut při teplotě -78 °C. Pak se po kapkách přidá 10,01 g (24,5 mmolů) 5-benzyl oxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu, čištěného stejným způsobem. Výsledná směs se míchá 3 hodiny při teplotě -78 °C, načež se přidají 2 ml (35 mmolů) ledové kyseliny octové. Směs se nechá zteplat na teplotu místnosti, přidá se 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíči-

tanu sodného a pak 50 ml ethyletheru. Vrstvy se oddělí, organická vrstva se promyje třikrát 35 ml chladné kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 1 N, pak jedenkrát 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, jedenkrát 30 ml vody, pak se organická vrstva vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 12,5 g oleje. Tento olej se čistí chromatografií na sloupci s obsahem 200 g silikagelu o rozměru částic 40 až 63 mikrometrů, sloupec se vymývá 4 litry směsi ethyletheru a nízkouvislého petroletheru v objemovém poměru 2 : 23 a pak 2 litry týchž rozpouštědel v objemovém poměru 5 : 20. Frakce s obsahem produktu se slíjí a odpaří dosucha, čímž se ve výtěžku 74,5 % získá 9,0 g čištěného produktu. Tento produkt má R_f 0,22 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etheru a hexanu v objemovém poměru 1 : 1.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,72 (s, 3H),
0,90 (t, 3H),
1,03 (s, 6H),
1,12 (s, 3H),
1,18 (s, 3H),
1,70 (d, 1H),
2,05 (d, 1H),
2,42 (d, 1H),
2,57 (d, 1H),
3,07 (s, 1H),
3,30 (q, 2H),
4,28 (s, 2H),
5,42 (s, 2H),
6,08 až 6,38 (m, 5H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 560 (OH),
3 030 (CH, aromatické),
2 925 (CH, alifatické),
1 710 ($\text{C}=\text{O}$).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 496, 478 (M-18, základní vrchol).

B. Tentýž produkt je možno získat také následujícím způsobem.

13 g (0,2 molu) kovového zinku se převrství malým množstvím dimethoxymethanu.

Směs se zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem a v průběhu 20 minut se přidá roztok 16,7 g (0,1 molu) ethylbromacetátu v 75 ml dimethoxymethanu. Směs se zahřívá 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zchladí na 0 až 5 °C a po kapkách se přidá 40,85 g (0,10 molu) dl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-onu. Směs se míchá hodinu při teplotě 0 až 5 °C, pak se nechá zteplat na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Ke směsi se přidá 25 ml hydroxidu amonného, směs se extrahuje ethyletherem a výsledný produkt se izoluje způsobem, který byl popsán svrchu v části A.

Příklad 3A

dl-4,5-Dihydroxy-4-methoxykarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

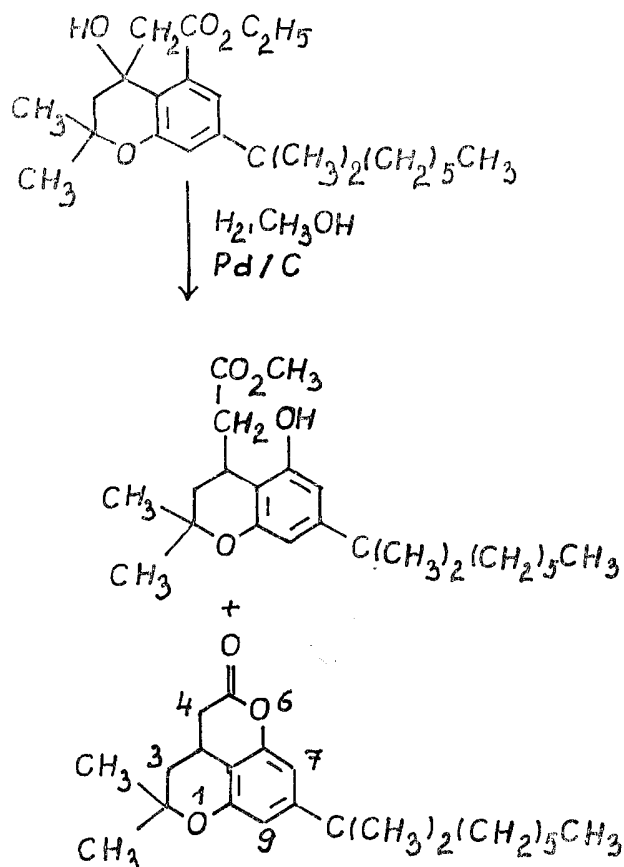
Směs 655 mg (1,37 mmolu) 5-benzyloxy-4-ethoxykarbonylmethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyranu, 133 mg 5% palladia na uhlíčitanu vápenatém a 50 ml methanolu se hydrogenuje při tlaku 0,028 MPa až do ukončeného příjmu vodíku. Směs se zfiltruje. Filtrát se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se smísí s hexanem. Po zchlazení se vytvoří 66 mg krystalů, které se oddělí filtrací. Matečný louh se odpaří ve vakuu na olejovitý zbytek, přidá se pentan a směs se uloží přes noc do chladničky. Filtrací se získá ještě 178 mg produktu.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

3,00 (dd, 2H),
3,20 (s, 2H),
3,70 (s, 3H),
4,90 (s, 1H),
6,35 (m, 2H),
7,65 (s, 1H).

Příklad 4

dl-5-Hydroxy-4-methoxykarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran
a odpovídající lakton



Do tlakové nádoby o objemu 500 ml se vloží roztok 8,55 g (17,2 mmolu) 5-benzyl-oxy-4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyranu ve 250 ml methanolu, přidá se 1 g 5% palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru a směs se protřepává ve vodíkové atmosféře při tlaku 0,028 MPa 17 hodin. Reakční směs se pak zfiltruje přes vrstvu bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se dělí mezi 100 ml ethyletheru, 50 ml litru vody, vodná vrstva se znovu extrahuje 50 ml etheru, etherové extrakty se slíjí, promývají se 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 30 ml vody, etherová vrstva se znovu extrahuje 50 ml etheru a spojí se s etherovým extraktem. Pak se etherový roztok vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá směs methylesteru a laktonu, methylester krystalizuje v průběhu stání. Po překrystalování z nízkovroucího petroletheru se získá čistěný methylester o teplotě tání 72 až 73 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,82 (s, 3H),
 1,0 až 1,5 (m, 20H),
 1,53 až 2,6 (m, 4H),
 3,1 až 3,6 (m, 3H),
 3,68 (s, 3H),

5,8 (s, 1H),
 6,2 až 6,4 (m, 2H).

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má maxima při cm^{-1} :

3 390 (OH),
 2 924 (CH, alifatické),
 1 745 (C=O).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 376, základní vrchol 260.

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4$

vypočteno:

C: 73,36, H: 9,64 %,

nalezeno:

C: 73,38, H: 9,51 %.

Čištěním matečného louhu a chromatografií na silikagelu se získá laktom: 2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyran[4,3,2-de]benzopyran-5-on.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,85 (s, 3H),
 1,03 až 1,83 (m, 20H),
 1,53 až 2,6 (m, 4H),
 3,1 až 3,6 (m, 3H),

3,68 (s, 3H),
5,8 (s, 1H),
6,2 až 6,4 (m, 2H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 025 (CH, aromatické),
2 925 (CH, alifatické),
1,660 (C=O).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 343, základní vrchol 260.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$

vypočteno:

C: 76,70, H: 9,31 %,

nalezeno:

C: 76,38, H: 9,54 %.

Příklad 5

dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-
-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Baňka s kulatým dnem o objemu 125 ml, opatřená magnetickým míchadlem a vstupem pro dusík se důkladně promyje bezvodým dusíkem. Do baňky se vloží 158 mg (4,2 mmol) lithiualuminiiumhydridu a 50 mililitrů bezvodého ethyletheru a suspenze se míchá a současně chladí na ledové lázni. Ke zchlazené suspenzi se pomalu přidá 1,55 g (4,2 mmol) 5-hydroxy-4-methoxykarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyranu v roztoku ve 20 ml etheru. Chladicí lázeň se odstraní a reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se opatrně přidá 50 ml ethylacetátu. Výsledná směs se promyje postupně vždy 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, chloridu sodného a vodou, Organic-ká vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a 1,5 g takto získaného surového oleje se čistí chromatografií na 25 g silikagelu o rozměru částic 48 až 63 mikrometrů, jako rozpouštědlo se užije pentan a ethylacetát. Chromatografií na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi etheru a toluenu v objemovém poměru 1 : 1 se ve výtěžku 69 % získá 1,0 g výsledného produktu o R_f 0,125.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,83 (s, 3H),
1,0 až 1,67 (m, 23H),
1,7 až 2,1 (m, 2H),
2,7 až 3,3 (m, 2H),
3,83 (t, 2H),
6,4 (s, 2H),
7,4 až 7,9 (s, široké, 1H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 333 (OH),
2 545 (CH).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 348, 264, základní vrchol.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$

vypočteno:

C: 76,70, H: 9,36 %,

nalezeno:

C: 77,36, H: 9,67 %.

V případě, že se užije lakton, to jest 5,5-

-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-on nebo jeho směs s methylesterem a redukce se provádí s vrchu uvedeným způsobem, získá se stejný výsledný produkt.

V případě, že se užije 1,3-dihydroxy-5-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzen místo 1,3-dihydroxy-5-(2,2-dimethylheptyl)benzen, provádí se postup podle příkladu 1 a výsledný produkt se zpracovává způsobem podle příkladů 2 až 5, získá se dl-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(5-fenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

1,2 až 1,5 (m, 9H),
1,52 až 2,3 (m, 8H),
2,4 až 2,8 (m, 2H),
2,9 až 3,2 (m, 1H),
3,8 (t, 2H),
4,1 až 4,5 (m, 1H),
6,0 (s, 2H),
7,2 (s, 5H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 400 (OH),
2 980 (CH).

Hmotnostní spektrum: M^+ 384, základní vrchol 191.

Příklad 6

dl-2-Hydroxy-5,5-dimethyl-8-
-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano-
[4,3,2-de]benzopyran

Roztok 1,80 g (5,2 mmol) 5,5-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-onu ve 25 ml bezvodého toluenu se zchladí na -78 stupňů Celsia. Ke směsi se po kapkách přidá 5,2 ml 1,0 M diisobutylaluminiumhydridu takovou rychlostí, aby teplota nepřekročila -78°C , což trvá přibližně 20 minut. Výsledná směs se hodinu míchá při teplotě -78°C , načež se přidá 4 ml methanolu a směs se nechá zteplat na teplotu místnos-

ti. Přidá se 75 ml ethyletheru a směs se promyje třikrát 30 ml roztoku vinanu sodno-draselného, 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 30 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 100 % získá 1,80 g výsledného poloacetalu.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,83 (s, 3H),
1,0 až 1,4 (m, 22H),
1,6 až 2,3 (m, 4H),
2,8 až 3,3 (m, 1H),
3,5 (s, široké, 1H),
5,4 až 5,8 (m, 1H),
6,4 (s, široké, 2H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 450 (OH),
2 925 (CH).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 346, 146
základní vrchol.

Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$

vypočteno:

C: 76,26, H: 9,89 %,

nalezeno:

C: 75,40, H: 9,45 %.

V případě, že se redukuje svrchu uvedeným způsobem 5,5-dimethyl-8-(5-fenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-on, získá se ve výtěžku 95 % 2-hydroxy-5,5-dimethyl-8-(5-fenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran v olejovité formě. Produkt byl identifikován ^1H -NMR-spektem, R_f 0,47 při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu při použití směsi cyklohexanu a ethyletheru v objemovém poměru 1 : 1 a vanilinu ve formě postřiku.

Příklad 7

dl-5-Hydroxy-4-

-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-
-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Roztok 344 mg (1 mmol) 2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-5-onu v 10 mililitrech ethyletheru se chladí 15 minut na ledové lázni. Ke zchlazenému roztoku se pomalu přidá 0,80 ml 2,9 M methylmagnesiumjodidu v ethyletheru. Výsledná směs se nechá zteplát na teplotu místnosti a míchá se 14 hodin. Pak se přidá 100 mg krystalického chloridu amonného, směs se 20 minut míchá, přidá se 5 ml vody a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 10 ml etheru, etherové vrstvy se slíjí, promyjí se 30 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhlí-

čitanu sodného, 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 30 ml vody. Pak se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým, a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 348 mg oleje, který stáním krystalizuje. Po překrystalování z pentanu se ve výtěžku 66,5 % získá 250 mg čištěného produktu o teplotě tání 101 až 103 °C.

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,83 (s, 3H),
1,0 až 1,5 (m, 28H),
1,53 až 2,5 (m, 5H),
2,9 až 3,2 (m, 1H),
6,3 (d, 1H),
6,4 (d, 1H),
7,8 až 8,6 (m, 1H).

Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném má maxima při cm^{-1} :

333 (OH),
2 899 (CH).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 376, základní vrchol 274.

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$

vypočteno:

C: 76,55, H: 10,71 %,

nalezeno:

C: 76,61, H: 10,45 %.

Příklad 8

dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxypropyl)-
-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-
-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Poloacetal získaný v příkladu 6, to jest 491 mg (1,42 mmol) dl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran, se rozpustí v 10 ml diethyletheru a směs se chladí 15 minut na ledové lázni. Pak se pomalu za stálého míchání injektuje stříkačkou přidá 1,58 ml 2,9 M methylmagnesiumjodidu. Reakční směs se míchá po zteplání na teplotu místnosti 3 hodiny. Pak se přidají krystalky chloridu amonného v množství přibližně 100 mg ke spotřebování nezreagovaného Grignardova reakčního činidla a směs se míchá ještě 20 minut. Poté se přidá 75 ml ethylacetátu a 50 ml vody, směs se ještě několik minut míchá a pak se vrstvy oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 50 ml ethylacetátu, organické vrstvy se slíjí a znovu se promyjí 50 ml vody, 50 mililitry nasyceného roztoku chloridu sodného a znovu 50 ml vody. Organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 525 mg surového oleje. Tento materiál se chromatografuje na tenké vrstvě silikagelu o tloušťce 2 mm, užije se směs ethyl-

acetátu a pentanu v objemovém poměru 1 ku 3. Oblast o R_f 0,09 až 0,21 se extrahuje 200 ml ethylacetátu 2 až 3 hodiny, čímž se ve výtěžku 58,3 % získá 300 mg výsledného produktu.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) ppm (δ):

0,70 (s, 3H),
0,78 až 1,35 (m, 25H),
1,40 až 1,87 (m, 4H),
2,41 až 2,77 (m, 1H),
2,85 až 3,50 (m, 1H),
6,44 až 6,60 (m, 2H),
7,52 až 8,35 (široké 1H).

Spektrum v infračerveném světle (film) má maxima při cm^{-1} :

3 350 (OH, velmi široké),
2 925 (CH).

Hmotnostní spektrum (m/e): M^+ 362, základní vrchol 44.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3$

vypočteno:

C: 76,19, H: 10,57 %,

nalezeno:

C: 75,97, H: 10,16 %.

Příklad 9

100 mg di-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-

-dihydro-2H-benzopyranu se důkladně promísí a mele s 900 mg škrobu. Výsledná směs se pak uloží do teleskopických želatinových kapslí, každá kapsle obsahuje 10 mg účinné látky a 90 mg škrobu.

Příklad 10

Základní hmota pro výrobu tablet se připraví z následující směsi:

Složka	díly
sacharóza	80,3
tapiokový škrob	13,2
stearan hořečnatý	6,5

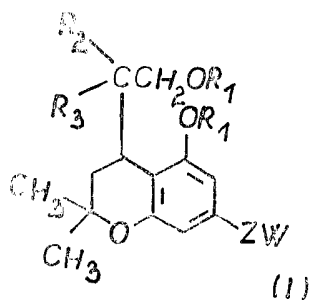
Do této základní hmoty se přidá dostatečné množství di-5-acetoxy-4-(2-acetoxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyranu tak, aby vznikly tablety s obsahem 0,1, 0,5, 1, 5, 10 a 25 miligramů účinné látky.

Příklad 11

Suspenze di-5-hydroxy-4-(4-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyranu je možno připravit tak, že se přidá dostatečné množství svrchu uvedené sloučeniny do 0,5% roztoku methylcelulózy tak, aby vznikly suspenze, obsahující 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5 a 10 miligramů účinné látky v 1 ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby bicyklických sloučenin s benzenovým kruhem obecného vzorce I



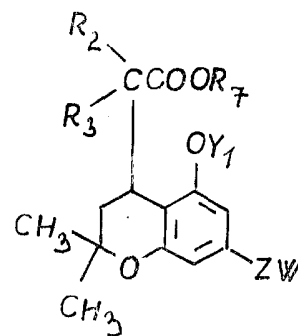
kde

R_1 znamená atom vodíku nebo skupina CH_3CO ,

R_2 a R_3 znamenají atom vodíku nebo methyl,

Z znamená skupinu $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo skupinu $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_6$ a

W znamená atom vodíku nebo fenyl, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce



kde

R_2 , R_3 a W mají svrchu uvedený význam, Y_1 znamená atom vodíku, methyl, benzyl, benzoyl nebo acetyl a

R_7 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

nebo cyklický ester, vznikající v případě, že R_7 a Y_1 znamenají atomy vodíku, za přítomnosti rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek, hydridem kovu, s výhodou lithiualuminiuhydridem nebo katalytickou hydrogenací při použití katalyzátoru ze skupiny ušlechtilých kovů.