



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221988

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 18 09 81
(21) (PV 6899-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 19 09 80
(189 402) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 06 85

(51) Int. Cl.³
C 07 C 39/14

(72) Autor vynálezu

JOHNSON MICHAEL ROSS, GALES FERRY, MELVIN LAWRENCE SHERMAN,
LEDYARD, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

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

(54) Způsob přípravy 4-[2-hydroxy-4-(substituovaných)fenyl]naftalen-2-olů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 4-[2-hydroxy-4-(substituovaných)fenyl]naftalen-2-olů a jejich derivátů a meziproductů, které jsou účinné jakožto látky ovlivňující centrální nervovou soustavu, zvláště jako analgetika nenarkotické povahy, jako prostředky proti zvracení a jako prostředky proti průjmům.

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. Nejběžněji používaný prostředek, aspirin, nemá praktického významu proti velkým bolestem a je známo, že má různé, nežádoucí, vedlejší účinky. Jiné analgetické prostředky, jako je meperidin, kodein a morfin, vykazují zvykovou závislost na jejich podávání. Potřeba zlepšeného a účinného analgetického prostředku je proto naprosto jasná.

Sloučeniny, použitelné jako analgetické prostředky, jako uklidňovací prostředky, sedativa, prostředky proti úzkosti a/nebo prostředky proti křečím, jako diuretika a prostředky proti průjům jsou popsány v belgických patentových spisech číslo 870 404 a 870 402, které oba byly uděleny 12. března 1979. Belgický patentový spis číslo 870 404 popisuje 3-[2-hydroxy-4-(substituované)fenyl]cykloalkanony a cykloalkanoly, které mohou mít v poloze 4 cykloalkanonového nebo cykloalkanolového zbytku jakožto substituent alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, fenylovou 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.

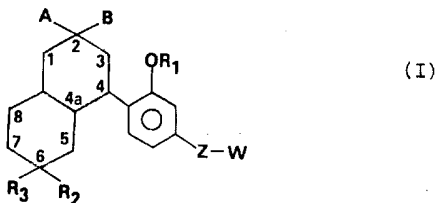
Americký patentový spis, zveřejněný 27. dubna 1971, číslo 3 576 887 popisuje řadu 1-/1'-hydroxy/alkyl-2-/o-hydroxyfenyl/cyklohexanů, které mají vlastnosti potlačující centrální nervový systém.

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

V referátovém časopise Chemical Abstracts 82, 176952f (1976) se odkazuje na četné 3-fenylcyklohexanony a 3-fenylalkylcyklohexanony jakožto meziprodukty pro přípravu 2-amino-methyl-3-fenylcyklohexanonů a 2-aminomethyl-3-fenylalkylcyklohexanonů, které mají analgetické a sedativní působení a může se jich proto používat rovněž jako přísad potlačujících centrální nervový systém a jako přísad proti křečím.

Současné podávané přihláška vynálezu D.P.C. (Ph) 6302 o názvu "Farmakologicky účinné 2-hydroxy-4-/substituované/fenylcykloalkany, jejich deriváty a jejich meziprodukty" popisuje 2-hydroxy-4-/substituované/fenylcykloalkanony a 2-hydroxy-4-/substituované/fenylcykloalkanoly, ve kterých je v poloze 4 nebo v poloze 5 cykloalkylový podíl substituován hydroxylovou skupinou nebo substituovanou alkylovou skupinou.

Vynález se týká způsobu přípravy nových sloučenin obecného vzorce I



kde znamená

A atom vodíku,

B hydroxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo

A a B vytvářejí dohromady oxoskupinu,

R₁ atom vodíku, benzylovou skupinu nebo znamená skupinu R₁', kde R₁' znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinu P/O//OH/2 a její monosodné a disodné a draselné soli, skupinu vzorce -CO/CH₂/2COOH a její sodné a draselné soli a skupinu obecného vzorce -CO/CH₂/pNR₄R₅

kde znamená

p nulu nebo celé číslo 1 až 4,

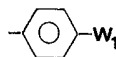
R₄ a R₅ vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány vytvářejí pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh například kruh piperidinový, pyrrolový, pyrrololidinový, morfolinový a N-alkylpiperazinový s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R₂ atom vodíku,

R₃ atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, skupinu vzorce OR₁' nebo skupinu vzorce -CH₂OR₁' nebo

R₂ a R₃ vytvářejí dohromady oxoskupinu, methylenovou skupinu nebo alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

W atom vodíku, skupinu pyridylovou nebo skupinu obecného vzorce

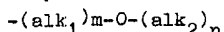


kde znamená

W₁ atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, přičemž v případě, kdy W znamená atom vodíku, znamená

Z a) alkylenovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku nebo

b) skupinu obecného vzorce



kde znamená

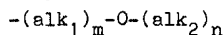
(alk_1) a (alk_2) vždy alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku,

m a n vždy nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíku v (alk_1) plus (alk_2) je alespoň 5 a nejvýše 13, a alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1,

příčemž v případě, že W neznámá atom vodíku, znamená

Z a) alkylenovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo

b) skupinu obecného vzorce



kde znamená

(alk_1) a (alk_2) vždy alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

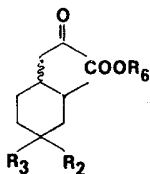
m a n vždy nulu nebo číslo 1, za podmínky, že suma atomů uhlíků (alk_1) a (alk_2) je alespoň 3 a nejvýše 8 a alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1.

Vynález se rovněž týká způsobu přípravy farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I, které obsahují zásaditou skupinu. Typickými příklady jsou sloučeniny, kde W znamená skupinu pyridylovou a/nebo OR_1 znamená zásaditou esterovou skupinu. Ze sloučenin obecného vzorce I, které mají více než jednu zásaditou skupinu, se mohou připravovat polyadiční soli s kyselinami. Jakožto příklady takových farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami se uvádějí adiční soli s minerálními kyselinami, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, fosforečnany, dusičnany a adiční soli s organickými kyselinami, jako jsou citráty, acetáty, sulfosalicyláty, tartráty, glykoláty, maláty, malonáty, maleáty, pamoáty, salicyláty, stearáty, ftaláty, sukcináty, glukonáty, 2-hydroxy-3-naftoáty, laktáty, mandláty a methansulfonáty.

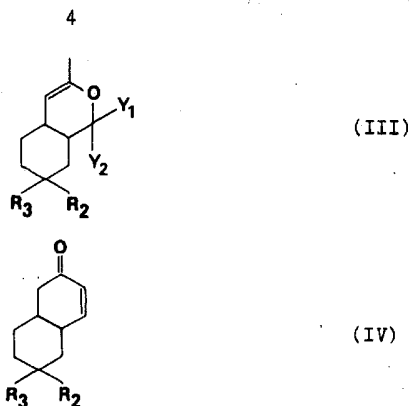
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami jsou účinné na centrální nervový systém a může se jich zvláště používat jakožto analgetických prostředků pro savce, včetně lidí a/nebo jako prostředků proti zvracení pro savce včetně lidí.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A znamená atom vodíku a B znamená hydroxylovou skupinu, mají asymetrická centra v poloze 2, 4, 4a a 8a a v poloze 6 a mohou mít **přídavná asymetrická centra** v substituentu -Z-W na fenyllovém jádru. Výhodný je cis-poměr mezi substituenty v poloze 2 a 4 bicycklického podílu a trans poměr mezi atomy vodíku v poloze 4a a 8a a mezi atomem vodíku v poloze 4 a atomem vodíku v poloze 4a pro jejich kvantitativně větší biologickou aktivitu. Ze stejného důvodu se dává přednost trans vztahu v poloze 4 a 4a a 4a, 8a u sloučenin obecného vzorce I, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu. V poloze 6 substituované sloučeniny obecného vzorce I mají biologickou účinnost bez zřetele na to, zda stereochemie v této poloze je axiální nebo equatoriální.

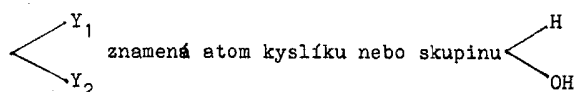
Vynález se kromě způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I také týká různých meziproduktů pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Tyto meziprodukty mají obecný vzorec II, III a IV



(II)



kde znamená R_6 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a



a R_2 a R_3 mají shora uvedený význam.

Vynález se rovněž týká ketokyselin a ketoaldehydů obecného vzorce III, které se získají štěpením enolického laktanu popřípadě laktolu.

Připomíná se, že sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_1 benzylovou skupinu, nejsou farmakologicky účinné, jsou však užitečné jako meziprodukty sloučenin obecného vzorce I, kde R_1 znamená atom vodíku.

Shora uvedené vzorce se týkají racemických sloučenin. Obecné vzorce I až IV však zahrnují racemické modifikace sloučenin, připravovaných způsobem podle vynálezu, diastereomerní směsi a čisté enantiomery a jejich diastereomery. Použitelnost racemické směsi, diastereomerní směsi jakož i čistých enantiomerů a diastereomerů se stanovuje biologickými zkouškami dále popsány.

Pro svoji vyšší biologickou účinnost se zřetelem na ostatní popsané sloučeniny jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B vytvářejí dohromady oxoskupinu, nebo A a B jednotlivě znamenají atom vodíku a hydroxylovou skupinu, R_2 znamená atom vodíku, R_1 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku nebo hydroxymethylovou skupinu a Z a W mají dále uvedený význam:

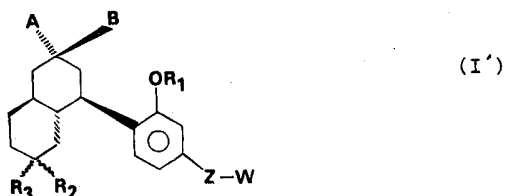
Z	m	n	W
alkylenová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku	-	-	atom vodíku
alkylenová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku	-	-	 nebo pyridylová skupina
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$ přičemž (alk_1) a (alk_2) znamená alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku za podmínky, že suma atomů uhlíku v (alk_1) plus (alk_2) je alespoň 4 a nejvýše 7	0, 1	1	skupina vzorce nebo pyridylová

Z	m	n	W
$(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$ příčemž (alk_1) a (alk_2) znamená alkylenovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku za podmínky, že suma atomů uhlíku v (alk_1) plus (alk_2) je alespoň 7 a nejvýše 11			
	0,1	1	atom vodíku

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

- R_1 a R_2 vždy atom vodíku,
 Z skupinu 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 s 7 až 9 atomy uhlíku a W atom vodíku,
 Z -O-alkylenovou skupinu s 4 až 5 atomy uhlíku a W fenylovou skupinu,
 A atom vodíku a B hydroxylovou skupinu (cis a trans formy)
 A a B dohromady oxoskupinu,
 R_3 hydroxylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu.

Obzvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R_1 , R_2 , R_3 , Z a W skupiny charakterizované pro výhodné sloučeniny a A a B jednotlivě atom vodíku a hydroxylovou skupinu, popřípadě sloučeniny obecného vzorce I'



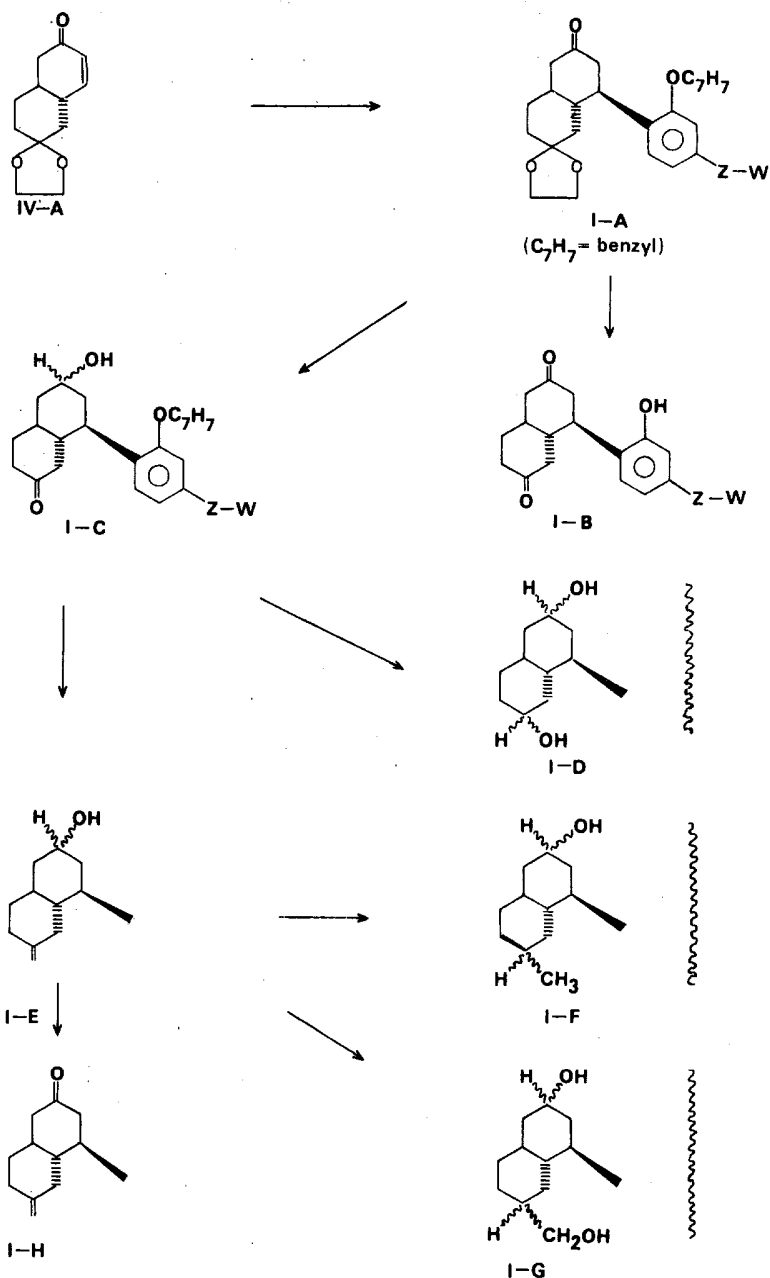
Kromě toho jsou výhodnými a přednostními meziprodukty obecného vzorce II, III a IV, vhodné pro přípravu výhodných sloučenin obecného vzorce I.

Způsobem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují Grignardovou reakcí vhodného 2-brom-5-/Z-W-substituovaného/fenolu, jehož hydroxylová skupina je chráněna, s hexahydronaftalen-2/1H/-onem obecného vzorce IV, kde R_2 a R_3 znamenají buď vždy atom vodíku nebo vytvářejí skupinu obecného vzorce



Reakce je stereoselektivní a je znázorněna na následujícím reakčním schéma konverze sloučeniny obecného vzorce IV-A (obecný vzorec IV, kde $R_2 + R_3$ znamenají ethylendioxy skupinu) na sloučeninu obecného vzorce I-A. Způsob přípravy reakční složky 2-brom-5-/Z-W-substituovaný/fenol je popsána v americkém patentovém spise číslo 4 147 872, zveřejněném 3. dubna 1979.

Sled A



Vhodnými chránicími skupinami jsou skupiny, které nemají nepříznivého vlivu na následující reakce a které lze odstranit bez nežádoucích reakcí na ostatních místech příslušných sloučenin nebo z nich vyrobených produktů. Jakožto příklady takových chránicích skupin se uvádějí skupina methylová, ethylová a s výhodou skupina benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, přičemž substituenty jsou například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenu, jako například chloru, bromu, fluoru a jodu, a alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a dimethylterc.-butylsilylová skupina. Etherové blokovací nebo chránicí skupiny se mohou odstranit použitím bromovodíkové kyseliny v kyselině octové nebo použitím 48% vodné bromovodíkové kyseliny.

Reakce se provádí při zvýšené teplotě a popřípadě při teplotě zpětného toku. Jestliže však Z znamená skupina $-(alk_1)_m-O-(alk_2)_n$, má se použít kyselin, jako je kyselina poly-

fosforečná nebo trifluoroctová, aby se předešlo štěpení etherové vazby. K odstranění etherových skupin, jako jsou methylová nebo ethylová skupina, se může použít také jiných činidel, jako je například kyselina jodovodíková, pyridinhydrochlorid nebo pyridinhydrobromid nebo jako jsou lithium-n-alkylmerkaptidy v hexamethylfosforamidu. Jestliže jsou chránicí skupinami skupina benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, mohou se tyto chránicí skupiny odstranit katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnými katalyzátory jsou palladium nebo platina a zvláště palladium nebo platina na uhlí. Nebo se mohou chránicí skupiny odstranit solvolýzou za použití trifluoroctové kyseliny. Dalším způsobem odstranění benzylové chránicí skupiny je zpracování n-butyllithiem v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě místnosti.

Přesná chemická struktura chránicí skupiny nemá rozhodujícího významu při způsobu podle vynálezu, protože její význam je založen na její schopnosti shora uvedeného převádění. Volba a stanovení vhodné chránicí skupiny je snadná pro pracovníky v oboru. Vhodnost a účinnost skupiny jakožto skupiny chránicí hydroxylovou skupinu se stanoví použitím skupiny objasněným v uvedeném reakčním schématu. Má to však být skupina, která se snadno odstraňuje za generace hydroxylové skupiny. Za výhodné chránicí skupiny se považují skupina methylová a benzylová, jelikož se snadno odstraňují.

Chráněný 2-brom-5-/Z-W-substituovaný/fenol se pak nechává reagovat s hořčíkem v rozpouštědle inertním při reakci a obecně v přítomnosti promotoru, jako například solí jednomocné mědi, například chloridu, bromidu a jodidu měďného k promotování 1,4-adice, se vhodnou sloučeninou obecného vzorce IV. Vhodnými rozpouštědly, inertními za podmínek reakce, jsou cyklické a acyklické ethery, jako jsou například tetrahydrofuran, dioxan a dimethylether ethylenglykolu (diglyme).

Grignardovo činidlo se připravuje o sobě známým způsobem, jako například udržováním na teplotě zpětného toku směsi jednoho molárního dílu bromového činidla a dvou molárních dílů hořčíku v rozpouštědle, inertním za reakčních podmínek, jako je například tetrahydrofuran. Vzniklá směs se pak ochladí na teplotu přibližně 0 až -20 °C a přidá se jodid měďný a pak vhodná sloučenina obecného vzorce IV při teplotě přibližně 0 až -20 °C. Množství použitého jodidu měďného nemá rozhodujícího významu a může kolísat v širokých mezích.

Molární podíly od přibližně 0,2 až přibližně 0,02 moly na mol bromového reakčního činidla poskytují dostatečné výtěžky sloučenin obecného vzorce I, kde je fenolická hydroxylová skupina chráněná (sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená chránicí skupinu, A + B oxoskupinu a zbylé skupiny mají shora uvedený význam).

Chráněné sloučeniny obecného vzorce I se pak nechávají reagovat se vhodným činidlem k případnému odstranění chránicí skupiny. Benzylová skupina se zpravidla odstraňuje shora popsanými způsoby. Jestliže je chránicí skupinou alkylová skupina, jako methylová nebo ethylová skupina, odstraňuje se shora uvedenými způsoby nebo například zpracováním pyridinhydrochloridem. Ketalová skupina sloučenin obecného vzorce I-A se popřípadě převádí na oxoskupinu zpracováním kyselinou, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I-B.

Většinou se však při způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I chránicí skupina ponechává po dobu celého způsobu přípravy a neodstraňuje se před dosažením předposledního nebo posledního stupně přípravy.

Způsobem podle vynálezu se připravují sloučeniny obecného vzorce I-C redukcí odpovídajících chráněných sloučenin obecného vzorce I-A. Jakožto redukčního prostředku se s výhodou používá borhydridu sodného, jelikož nejen poskytuje dostatečné výtěžky žádaného produktu, ale také ponechává chránicí skupinu na fenolické hydroxylové skupině, a reaguje dostatečně pomalu s hydroxylickým rozpouštědlem, jako je methanol, ethanol a voda, čímž umožňuje jejich použití jakožto rozpouštědel. Všeobecně se pracuje za teplot přibližně -40 až +30 °C. Může se použít i nižších teplot, dokonce až -70 °C, ke zvýšení selektivity reakce.

Při vyšších teplotách dochází k reakci borohydridu sodného s hydroxylickým rozpouštědlem. V případech, kdy jsou žádoucí vyšší teploty nebo kdy jsou vyšší teploty potřebné pro danou redukci, používá se jakožto rozpouštědel isopropylalkoholu nebo dimethyletheru diethylen glykolu. Někdy je výhodné použít jako redukčního činidla *tri*-sek.-butylborhydridu draselného, jelikož podporuje stereoselektivní vytváření 2-beta-hydroxyderivátu. Redukce se provádí v suchém tetrahydrofuranu při teplotě pod přibližně -50°C za použití ekvimolárních množství ketonové sloučeniny a redukčního činidla.

Redukční činidla, jako je například lithiumborhydrid, diisobutylaluminiumhydrid nebo lithiualuminiumhydrid, kterých se rovněž může použít, vyžadují bezvodé podmínky a použití nehydroxylických rozpouštědel, jako jsou 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, diethylether diethylen glykolu a dimethylether diethylen glykolu.

Chráněné sloučeniny obecného vzorce I, s výjimkou sloučeniny obecného vzorce I-E, kde A znamená atom vodíku a B a OR_1 vždy hydroxylovou skupinu, se mohou také připravit přímou katalytickou redukcí odpovídajících chráněných sloučenin (sloučenin obecného vzorce I, kde znamená A + B oxoskupinu, R_1 benzylovou skupinu) v přítomnosti palladia na uhlí, nebo chemickou redukcí nechráněné sloučeniny, tedy sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A + B oxoskupinu a R_1 atom vodíku, za použití shora uvedených redukčních činidel. Pro praktické provádění je výhodné připravovat ochráněné sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A atom vodíku, a B hydroxylovou skupinu, redukcí odpovídající benzylovou skupinou chráněné sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A + B oxoskupinu a R_1 benzylovou skupinu, shora popsaným způsobem, jelikož je tak umožněno stereochemické řízení redukce a vytváření 2-beta-hydroxyepimeru (viz konverzi I-A na I-C), jakožto hlavní produkt a tak je usnadněno oddělování a čištění epimerních 2-hydroxyderivátů. Ketalová případně obsažená skupina v poloze 6 se převádí na oxoskupinu zpracováním vodnou kyselinou. Debenzylace sloučenin obecného vzorce I-E se provádí reakcí s *n*-butyllithiem v hexanu, aby se předešlo redukcí 6-methylenové skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I-C jsou meziprodukty pro přípravu sloučenin I-D přes sloučeniny obecného vzorce I-G. Redukce oxoskupiny způsobem například shora popsanými vede k odpovídajícím dihydroxysloučeninám obecného vzorce I-D.

Sloučeniny připravované způsobem podle vynálezu, ve kterých znamená R_2 a R_3 dohromady methylenovou skupinu (sloučeniny obecného vzorce I-E) se snadno připraví z odpovídajících oxosloučenin (sloučenin obecného vzorce I-C) Wittigovou reakcí s methylen-trifenylfosforanem nebo se vhodným methyлідem. Při běžném způsobu se generuje Wittigovo činidlo: to znamená, že se generuje methyлід in situ a bezprostředně po generaci methyлиdu se methyлід nechává reagovat se vhodnou oxosloučeninou. Běžným způsobem generace methyлиdu je reakce hydridu sodíku s dimethylsulfoxidem (natriumdimsyl) při teplotě přibližně 50 až 80°C , zpravidla až do ukončení vývoje vodíku, načež se získaný roztok nechává reagovat s methyltrifenylfosfoniumbromidem při teplotě přibližně 10 až 80°C . Do takto připraveného roztoku ylidu se pak přidává vhodná oxosloučenina a směs se míchá při teplotě místnosti až při teplotě 80°C . Takto připravená methylenová sloučenina se izoluje o sobě známými způsoby.

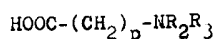
Jinými způsoby generace methyлиdu jsou o sobě známé způsoby a může se jich použít místo shora uvedeného způsobu. Typické způsoby jsou popsány Maerckerem v publikaci *Organic Reactions* 14, 270, 1965. V oxosloučeninách obecného vzorce I-C se fenolická hydroxylová skupina může chránit popřípadě jinými skupinami, než je benzylová skupina, například konverzí na alkanoyloxyderivát nebo na ether, jako je například tetrahydropyranylether. Avšak chránění fenolické hydroxylové skupiny není bezpodmínečně nutné, jestliže je přítomno dostatečné množství zásady k převedení fenolické hydroxylové skupiny na alkoxidovou skupinu.

Methylenové deriváty sloučeniny obecného vzorce I-E se redukují na odpovídající methylové deriváty obecného vzorce I-F katalytickou hydrogenací. Současně dochází také k odstranění benzylové chránicí skupiny.

Konverze methylenových derivátů obecného vzorce I-E na hydroxymethylové deriváty obecného vzorce I-G se provádí hydroborační acylací. Pro provádění hydroborace je výhodným borovodík v tetrahydrofuranu, jelikož je obchodně dostupný a poskytuje dostatečné výtěžky žádané hydroxymethylové sloučeniny. Reakce se obvykle provádí v tetrahydrofuranu nebo v diethylen glykoldimethyletheru (diglyme). Boranový produkt se neizoluje, nýbrž se přímo oxiduje alkalickým peroxidem vodíku na hydroxymethylovou sloučeninu.

Sloučeniny obecného vzorce I-D, I-F a I-G, kde 2-hydroxylová skupina a substituent R_3 (hydroxylová skupina, methylová skupina a skupina CH_2OH) jsou v beta-konfiguraci se dělí na své diastereomery vytvářením odpovídajících d-mandlanů reakcí s bis-d-mandlovou kyselinou. Jestliže R_3 znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu CH_2OH , vytvoří se bis-d-mandlatový derivát. Běžným způsobem přípravy d-mandlátů je reakce sloučeniny obecného vzorce I-D, I-F a I-G s nadbytkem d-mandlové kyseliny v benzenu v přítomnosti monohydrátu p-toluen-sulfonové kyseliny při teplotě zpětného toku za kontinuálního odstraňování vody. Diastereomerní mandláty, takto připravené se dělí sloupcovou chromatografií na silikagelu. Hydrolyza esterů za použití uhličitanu draselného v systému methanol-tetrahydrofuran - voda vede k enantiomerním sloučeninám obecného vzorce I-D, I-F a I-G.

Estery sloučenin obecného vzorce I, kde je acylována pouze skupina OR_1 , se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A spolu s B znamenají oxoskupinu a R_3 neznámá hydroxylovou nebo hydroxymethylovou skupinu, s vhodnou alkanovou kyselinou nebo s kyselinou obecného vzorce



v přítomnosti kondenzačního prostředku, jako je dicyklohexylkarbodiimid, následovnou redukcí oxoskupiny na hydroxylovou skupinu. Nebo se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I se vhodným chloridem nebo anhydridem alkanové kyseliny, jako je například acetylchlorid nebo acetanhydrid, v přítomnosti zásady, jako je pyridin. Monoacylovaný produkt se pak podrobuje dalším reakcím popřípadě, jako je redukce A + B ve významu oxoskupiny na odpovídající alkoholovou skupinu.

Diastery sloučenin obecného vzorce I, kde B a OR_1 znamenají vždy hydroxylovou skupinu a R_3 neznámá hydroxylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, se připraví acylací shora popsanými způsoby. Sloučeniny, ve kterých se acyluje toliko hydroxylová skupina B se získají mírnou hydrolýzou odpovídajícího diacylového derivátu, přičemž se využívá snadnější hydrolýzy fenolické acylové skupiny. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je acylována toliko fenolická hydroxylová skupina, se získají redukcí borohydridem odpovídajícího ketonu obecného vzorce I, kde A + B znamená oxoskupinu, která je esterifikována na fenolické hydroxylové skupině. Takto připravené sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je acylována toliko jedna hydroxylová skupina, se pak mohou dále acylovat odlišným acylačním prostředkem, čímž se získá diesterifikovaná sloučenina obecného vzorce I, ve které jsou esterové skupiny představované symbolem B a OR_1 odlišné.

Diastery sloučenin, ve kterých je OR_1 a B vždy hydroxyskupina a R_3 znamená hydroxylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, se rovněž připravují acylací vhodného derivátu obsahujícího tři hydroxylové skupiny alespoň třemi ekvivalenty vhodného acylačního činidla, jako jsou například chlorid nebo anhydrid kyseliny nebo kyselina plus kondenzační činidlo, například shora popsané. Zdá se, že pořadí acylace hydroxylových skupin je následující:



Toto pozorování umožňuje acylaci skupiny symbolu R_3 v přítomnosti skupiny symbolu OR_1 a B ve významu hydroxylové skupiny. Diastery sloučenin obecného vzorce I, kde každé OR_1 a R_3 znamená vždy alkanoyloxyskupinu se připravují acylací vhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde A + B znamená oxoskupinu a OR_1 a R_3 vždy hydroxylovou skupinu. Oxoskupina

(A + B) se pak redukuje popřípadě borhydridem sodným. Takto vytvořená hydroxylová skupina se může acylovat odlišným acylačním prostředkem za vzniku produktu obsahujícího směsný ester. Podobně diestery sloučenin obecného vzorce I, kde OR_1 a B znamená vždy alkanoyloxyskupinu a R_3 znamená hydroxylovou skupinu se získají acylací sloučenin obecného vzorce I, kde $R_2 + R_3$ znamená hydroxylovou skupinu a OR_1 a B vždy znamená hydroxylovou skupinu. Redukce borhydridem $R_2 + R_3$ jakožto oxoskupiny poskytuje žádané diestery.

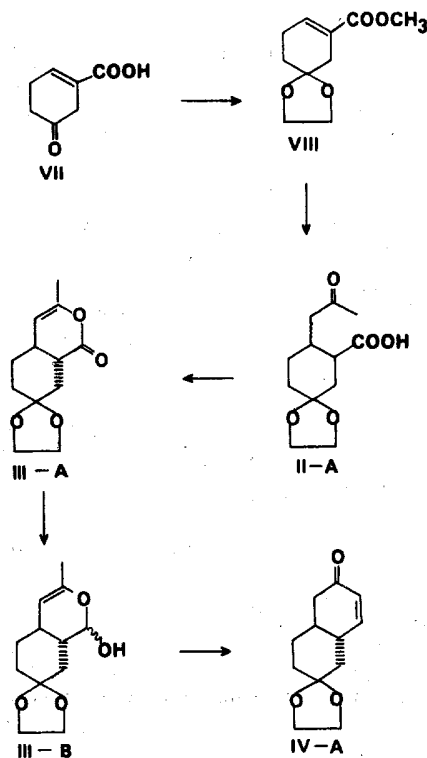
Acylace sloučenin obecného vzorce I, kde OR_1 a B znamená vždy hydroxylovou skupinu a R_3 znamená hydroxylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-CH_2OH$ jedním ekvivalentem acylačního činidla poskytuje směs esterů, kde jsou OR_1 a/nebo R_3 acylovány. Produkty se oddělují chromatograficky na silikagelu.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se snadno připravují o sobě známými způsoby. Zpravidla se nechává reagovat vhodná sloučenina obecného vzorce I a vhodná kyselina, obecně ve stechiometrických množstvích v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je například methanol a získaná sůl se oddělí o sobě známými způsoby, jako je například odfiltrování, srážení přidáním nerozpouštědla, jako je ether, odpařením rozpouštědla. Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje více než jednu zásaditou skupinu, mohou se připravovat diadichní soli s kyselinami.

Ve shora uvedeném sledu se oxoskupina nebo alkylendioxyskupina mohou převádět na jiné významy symbolů R_2 a R_3 , jak shora uvedeno, v kterémkoliv stupni reakčního sledu. Obecně je výhodné z ekonomických důvodů provádět sled reakcí, jak naznačeno a převádět alkylendioxyskupinu na jiné významy symbolů R_2 a R_3 , jak ukázáno v reakčním sledu A.

Požadovaná sloučenina obecného vzorce IV-A se připraví podle následujícího reakčního schématu:

Sled B



Při uvedeném reakčním sledu se vhodný 3-karboxycyklohex-3-enon ketalizuje za použití alkylenglykolu s 2 až 4 atomy uhlíku za použití shora popsaného způsobu. Ketalizovaný produkt se pak esterifikuje za nekyselých podmínek, jako například za použití dimethylsulfátu v přítomnosti uhličitanu draselného. Nenasycený ester obecného vzorce VIII se pak převádí na keton obecného vzorce II-A reakcí s metalizovaným acetondimethylhydrazonem. Reakce zahrnuje metalaci dimethylhydrazonu acetonu reakcí, se vhodným činidlem zavádějícím lithium, jako je například n-butyllithium nebo lithiumdiisopropylamid v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je tetrahydrofuran při teplotě 0 °C nebo při nižší teplotě.

Lithiovaný acetondimethylhydrazon se pak nechává reagovat s roztokem systému jodid mědný - diisopropylsulfoxid v tetrahydrofuranu nebo v jiném rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě -78 °C až -50 °C. Teplota reakční směsi se postupně zvyšuje na až přibližně 0 °C v průběhu půl hodiny až jedné hodiny a pak se nechá ochladit na teplotu -78 °C. Takto připravený kuprát se pak nechává reagovat s nenasyceným esterem obecného vzorce VIII pro získání dimethylhydrazonu esteru obecného vzorce II-A. Oxidační hydrolyzou dimethylhydrazonu za použití například vodíku jodistanu sodného o hodnotě pH 7 nebo chloridem mědným v systému voda - tetrahydrofuran při hodnotě pH 7 se získá ester sloučeniny obecného vzorce II-A. Hydrolyzou popřípadě zmýdelněním esteru se získá sloučenina obecného vzorce IIA.

Keton sloučeniny obecného vzorce IIA se převádí na enolický lakton obecného vzorce III-A zpracováním octanem sodným v acetanhydridu při zvýšené teplotě, například při teplotě zpětného toku. Může se však použít také jiných dehydratačních podmínek.

Enollakton se pak zpracovává diisobutylaluminiumhydridem v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě -20 °C nebo při nižší teplotě. Jakožto jiné vhodné redukční prostředky se uvádějí lithium-tri-sec.-butylhydrid, 9-borbyklo[3.3.1]nonan a lithium-tri-terc.butoxyaluminiumhydrid. Takto připravený ketoaldehyd, který je v rovnovážném stavu s odpovídajícím laktolem (III-B) se pak cyklizuje intramolekulární aldolovou kondenzací za použití sekundárního aminu, s výhodou pyrrolidinu a kyseliny octové jakožto katalyzátorů za získání bicyklického ketonu (IV-A).

Nebo se sloučenina obecného vzorce IV-A připravuje s výhodou reakcí dekahydro-2,6-naftalendionmonoethylenketalu s lithiumdiisopropylamidem v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je například tetrahydrofuran, při počáteční teplotě přibližně -50 °C až -78 °C, načež se směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se pak ochladí na teplotu -10 °C až +10 °C a zpracovává se difenylsulfidem. Oxidace takto připraveného 3-alfa-fenylthiodekahydro-2,6-naftalendion-6-monoethylenketalu peroxykyselinou, jako je například m-chlorperoxobenzoová kyselina při teplotě 0 °C až 20 °C v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek (dichlormethan) poskytuje odpovídající fenylsulfenylový derivát. Tato sloučenina se může připravovat v jediném stupni tím, že se nechává reagovat dekahydro-2,6-naftalendionmonoethylenketal s alkylfenylsulfinátem v přítomnosti hydridu alkalického kovu při teplotě přibližně 0 °C v diglyme.

Zpracováním fenylsulfinylderivátu pevnou zásadou, jako například uhličitanelem vápenatým, v toluenu při teplotě 110 °C se získá sloučenina obecného vzorce IV-A.

Rovněž hodnotnými činidly ovlivňujícími centrální nervovou soustavu, prostředky proti křečím, prostředky proti zvracení, analgetiky a prostředky proti průjmům jako jsou sloučeniny obecného vzorce I, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená A atom vodíku a B atom vodíku, aminoskupinu nebo acetamidoskupinu a kde R₁, R₂, R₃, Z a W mají význam uvedený u obecného vzorce I.

Sloučeniny podle vynálezu, kde B znamená aminoskupinu se připravují z odpovídajících sloučenin, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu. Při jednom ze způsobů přípravy se převádí vhodná oxosloučenina (keton) obecného vzorce I na odpovídající oxim nebo oximový

derivát, například alkylether nebo acetylový derivát, načež se redukuje oxim nebo jeho derivát na žádaný amin. Jestliže R_2 a R_3 znamenají dohromady oxoskupinu, musí být tato oxoskupina chráněna, aby se předešlo reakci na tomto místě. Ketalová skupina ($R_2 + R_3$ znamená alkylendioxy skupinu) je výhodnou chránicí skupinou, jelikož se takové sloučeniny snadno připravují a poměrně snadno se tato skupina odstraňuje k regeneraci oxoskupiny.

Oximy sloučenin obecného vzorce I, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu a R_2 a R_3 znamenají dohromady jinou skupinu než oxoskupinu, se připravují reakcí takové sloučeniny s hydroxylaminhydrochloridem v roztoku systému methanol - voda při teplotě místnosti. Při praktickém provádění je výhodné použít nadbytku hydroxylaminu až do trojnásobku potřebného množství. Za takových podmínek příprava žádaného oximového derivátu je ukončena v průběhu 1 až 2 hodin. Produkt se izoluje přidáním reakční směsi do vody a následnou úpravou hodnoty pH směsi na 9,5 a extrakcí s vodou nemísitelným rozpouštědlem, jako je ethylacetát.

Jestliže se použije O-methylhydroxylaminhydrochloridu místo hydroxylaminhydrochloridu, získá se reakcí O-methylloximový derivát. Jestliže se použije O-methylhydroxylaminu, je výhodné prodloužit reakci na 6 až 12 hodin. Izolace produktu se provádí stejným způsobem, jako shora popsáno pro oximový derivát.

O-Acetyloximové sloučeniny se připravují acetylací odpovídajícího oximu ekvimolárním množstvím acetanhydridu v přítomnosti ekvimolárního množství pyridinu. Použití nadbytku anhydridu a pyridinu napomáhá dokonalému proběhnutí reakce a výhodným je dvojnásobný nadbytek. Reakce se nejlépe provádí v aprotickém uhlovodíkovém rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen při teplotě místnosti přes noc. Po ukončení reakce se přidá voda a produkt se oddělí v uhlovodíkové vrstvě. Nebo se mohou připravovat O-acetylové deriváty zpracováním potřebné oxosloučeniny O-acetylhydroxylaminhydrochloridem za reakčních podmínek podobných, jako uvedeno pro přípravu oximových derivátů.

Oxim a oximový derivát se pak redukuje katalyticky za použití například Raneyova niklu, palladia na uhlí nebo oxidu platiny za počátečního tlaku vodíku 0,2 až 0,3 MPa při teplotě okolí v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo lithiualuminiumhydrid v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je tetrahydrofuran, za teploty zpětného toku.

Dalším způsobem je Gabrielova syntéza, při které se ftalimid draselný nechává reagovat s 4-halogenderivátem, například s 4-jodderivátem nebo se 4-bromderivátem sloučeniny obecného vzorce I (kde B znamená atom jodu nebo atom bromu) a vzniklý ftalimidový derivát se hydrolyzuje zásadou, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo hydrazin. 4-Halogenová sloučenina obecného vzorce I se připraví reakcí odpovídající hydroxysloučeniny obecného vzorce I-C s halogenidem fosforu nebo s halogenovodíkem.

S výhodou se aminosloučeniny obecného vzorce I připravují kondenzací vhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu, s amoniovou solí nižší alkanoové kyseliny a následnou redukcí in situ vytvořeného iminu. Kromě amoniových solí nižší alkanoové kyseliny se při tomto způsobu může také použít amoniových solí anorganických kyselin.

Dalším výhodným způsobem je reakce vhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde B znamená alfa-hydroxyskupinu s ekvimolárním množstvím ftalimidu, trifenyfosfinu a diethylazodikarboxylátu.

Při praktickém provádění se roztok ketonu ($A + B$ znamená atom kyslíku) v nižším alkanolu, jako je například methanol, zpracovává amoniovou solí alkanoové kyseliny, jako je například octová kyselina, a ochlazená reakční směs se zpracovává redukčním prostředkem, jako je kyanoborhydrid sodíku. Redukce se nechává probíhat při teplotě místnosti po několik hodin a pak se provede hydrolýza a produkt se izoluje.

Jakkoliv je zapotřebí stechiometrických podílů ketonu a amoniumalkanoátu, je výhodné používat až desetinasobku amoniumalkanoátu k zajištění rychlého vytváření iminu. Je také výhodné provádět redukci při teplotě okolí a používat dvou molů kyanoborhydridu sodného na mol reagujícího ketonu, aby se na maximum zvýšil výtěžek konečného produktu. Reakce je ukončena za 2 až 3 hodiny.

Redukce iminu se také může provádět s jinými redukčními činidly, jako je palladium na uhlí. Při praktickém provádění se roztok vhodného ketonu v nižším alkanolu, jako je methanol nebo isopropanol, zpracovává amoniumalkanoátem, jako je amoniumacetát a 10% palladiem na uhlí, a vzniklá suspenze se protřepává v prostředí vodíku při teplotě 25 až 50 °C, až do absorbování teoretického množství vodíku. Je výhodné používat desetinasobku amoniumalkanoátu k zajištění dokonalého proběhnutí reakce v rozumné době. Množství katalyzátoru se může měnit od 10 % do 50 %, vztaheno na hmotnost výchozího ketonu. Počáteční tlak vodíku nemá rozhodujícího významu, výhodný je však tlak 0,1 až 5 MPa pro zkrácení reakční doby. Za použití shora uvedených podmínek je reakční doba 2 až 6 hodin. Po ukončení redukční aminační reakce se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha.

Aminosloučeniny, připravené shora popsanými způsoby, se mohou izolovat za využití jejich zásadité povahy, která umožňuje obvyklé oddělení nezásaditých vedlejších produktů a reakčních složek. Obecně se vodný roztok produktu extrahuje za postupně se zvyšující hodnoty pH, takže se nebazické látky odstraní při nižších hodnotách pH a produkt se získá při hodnotě pH 9. Extrakční rozpouštědla, jako je například ethylacetát, diethylether, se vymyjí solankou a vodou, látka se vysuší a odpařením k suchu se získá produkt.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B znamenají vždy atom vodíku, se připravují z odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu. Při způsobu se převádí oxoskupina na hydrazonovou skupinu nebo na semikarbazonovou skupinu a získaný hydrazon nebo semikarbazon se rozkládá alkalií, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, za vzniku žádané sloučeniny, kde A a B znamenají vždy atom vodíku.

Způsob se provádí výhodně tak, že se zahřívá směs vhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B znamenají dohromady oxoskupinu a R_2 a R_3 znamenají dohromady jinou skupinu než oxoskupinu, s hydrazinhydrátem v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek, jako je ethylenglykol nebo triethylenglykol za teploty 100 °C. Pak se přidá pevný hydroxid draselný nebo sodný a směs se udržuje na zvýšené teplotě, například na teplotě 150 až 200 °C. Pak se ochladí, okyslí se a produkt se získá například extrakcí etherem nebo jiným o sobě známým způsobem.

Estery sloučenin obecného vzorce I, kde aminoskupina a/nebo hydroxyskupiny (OR_1 , B, R_3) jsou acylovány, se připravují acylací vhodnou alkanovou kyselinou nebo aminokyselinou v přítomnosti kondenzačního prostředku, jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo reakcí s vhodným chloridem nebo anhydridem alkanové kyseliny, jako například s acetylchloridem nebo s acetanhydridem, v přítomnosti zásady, jako například pyridinu.

Jestliže B znamená aminoskupinu je další možností pro přípravu farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami a jestliže je obsaženo více než jedna zásaditá skupina, je možno vytváření adičních solí polykyselin shora popsaným způsobem.

Analgetické vlastnosti sloučenin připravených způsobem podle vynálezu se zkoušejí za využití stimulu zachycujícího škodlivé podněty.

Zkoušky založené na stimulu zachycujícím škodlivé tepelné podněty

a) Analgetická zkouška myši na horké destičce

Při tomto způsobu se používá modifikované zkoušky podle Woolfa a MacDonalda, popsané v časopise J. Pharmacol Exp. Ther. 80, str. 300 až 307, 1944. Řízeným tepelným stimulem

se působí na myši packu na hliníkové destičce o tloušťce 3,175 mm. 250 wattová infračervená vyhřívací žárovka se umístí pod spodek hliníkové destičky. Tepelný regulátor, spojený s termistorem na povrchu destičky, programuje udržování konstantní teploty povrchu destičky 57 °C. Každá myš se spustí do skleněného válce o průměru 165 mm, spočívajícího na horké destičce a začne se měřit čas, jakmile se packa myši dotkne 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 $MMU_{50} = 4$ až 5,6 mg/kg (s.c.). (MMU 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 zastíněné vyhřívací žárovce. Na začátku zkoušky se odtáhne hliníková destička přikrývající vyhřívací žárovku a štěrbinou se nechává procházet světelný paprsek, přičemž ohnisko je na myším ocasu. Zároveň se zapne časoměřič. Zjišťuje se náhlé trnutí ocasem. Neošetřená myš reaguje zpravidla v průběhu 3 až 4 sekund po vystavení působení žárovky. Koncový bod chránění je 10 sekund. Každá myš se zkouší půl hodiny a 2 hodiny po ošetření morfinem a zkoušenou látkou. Morfin má hodnotu $MMU_{50} = 3,2$ až 5,6 mg/kg (s. c.).

c) Zkouška založená na ponoření ocasu

Používá se modifikovaného postupu, 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 pro identifikaci. Zpravidla se používá pět myší pro ošetření touže látkou a kontrolního zvířete. Nejdříve se každá zkoušená látka podá v množství 56 mg/kg intraperitoneálně nebo subkutánně ve formě 10 ml/kg. Před ošetřením touto zkoušenou 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, které 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 zkouška ukončí v průběhu 10 sekund a ocas se vyjme z lázně. Odezva se zaznamenává v sekundách k nejbližší půl sekundě. Souběžně se s vybranými jedinci zkouší nosič a standard známé potence. Jestliže se aktivita zkoušeného činidla nevrátí na základní hodnoty při zkoušce po dvou hodinách, stanoví se odezva za 4 a za 6 hodin. Poslední měření se provádí za 24 hodin, pokud se stále ještě pozoruje účinnost na konci zkouškového dne.

Zkouška založená na stimulu zachycujícího chemické škodlivé podněty

Potlačení svíjení vyvolaného fenylobenzochinonem

Skupina pět myší Carworth Farms CF-1 se předběžně ošetří subkutánně nebo orálně solankou, morfinem, kodeinem nebo zkoušenou účinnou látkou. V případě subkutánního ošetření za 20 minut, v případě orálního podání za 50 minut se ošetří každá skupina intraperitoneálním vstříknutím fenylobenzochinonu; je známo, že toto podráždění vyvolává břišní kontrakce. Myši se pozorují za 5 minut se zřetelem na to, zdali se svíjejí nebo nesvíjejí od chvíle uplynutí 5 minut po vstříknutí fenylobenzochinonu. Zaznamenává se hodnota MMU_{50} po ošetření účinnou látkou blokující svíjení.

Zkouška založená na stimulu zachycujícím tlakové škodlivé podněty

Vliv Haffnerova způsobu sevření ocasu

Modifikované Haffnerovy zkoušky, popsané v publikaci *Experimentelle Prüfung Schmerzstillender (Experimentální zkouška prostředků tlášících bolesti)*, Deutsch. Med. Wschr., 52, str. 731 až 732, 1929, se používá ke zjištění vlivu zkoušené účinné látky na agresivní odezvu vyvolanou sevřením ocasu. Při této zkoušce se používají samci bílé krysy Charles River (Sprague - Dawley) CD. Před ošetřením zkoušenou účinnou látkou a pak vždy půl hodiny 1, 2 a 3 hodiny po ošetření se sevře 63,5 mm Johns Hopkinsova svorka na kořenu krysího ocasu. Koncovým bodem každé zkoušky je jasný útok a kousání zaměřené proti příčině bolesti, přičemž se toto napadání 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 zkoušené látky se packa každé krysy ponoří do 20% roztoku glycerin - solanka. 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 2, 4 a 24 hodin po ošetření zkoušenou účinnou látkou.

Výsledky shora uvedených zkoušek se zaznamenávají jako procento maximálního možného účinku (% MMÚ). 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:

$$\% \text{ MMÚ} = \frac{\text{doba započetí zkoušky} - \text{kontrolní doba}}{\text{doba ukončení zkoušky} - \text{kontrolní doba}} \times 100$$

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu 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, může podávat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících excipienty, jako jsou škrob, mléčný cukr, určité typy hlinek a jako jsou podobné látky. 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, jsou vhodné tablety nebo kapsle obsahující 0,01 až přibližně 100 mg; ve většině případů jsou takové dávky vhodné.

Lékař určuje dávky, které jsou nejvhodnější pro jednotlivé pacienty a řídí se jeho věkem, hmotností a 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. Výhodnými orálními dávkami jsou

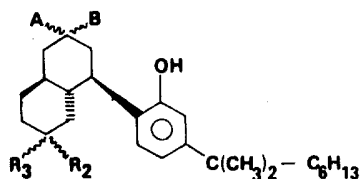
přibližně 1,0 až přibližně 300 mg/den. Přednost se dává dávkám přibližně 1,0 až 50 mg za den. Výhodnou parenterální dávkou je přibližně 0,1 až přibližně 100 mg/den; přednost se dává dávce přibližně 0,1 až přibližně 20 mg/den.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků, včetně jednotkových dávkovacích forem, které obsahují shora popsané účinné látky, připravené způsobem podle vynálezu, vhodných pro analgetické a jiné použití, jak je popsáno. Dávkovací formou může být jednotlivá dávka nebo několik dávek, k dosažení denního množství pro příslušné účely.

Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu se může použít pro formulaci kapalných nebo pevných přípravků pro orální nebo parenterální podání. Kapsle, obsahující účinnou látku obecného vzorce I, se připravují smíšením hmotnostně jednoho dílu sloučeniny obecného vzorce I s 9 díly excipientu, jako jsou škrob nebo mléčný cukr a pak plněním směsi do želatinových kapslí, aby každá taková želatinová kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety, obsahující sloučeninu obecného vzorce I se připravují formulací vhodné směsi účinné látky a standardních příměsí používaných pro přípravu tablet, jako jsou škrob, pojídla nebo mazadla, a to tak, aby každá tableta obsahovala 0,10 až 100 mg účinné látky obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu.

Suspenze a roztoky sloučenin obecného vzorce I, zvláště pro případ, kdy R_1 znamená hydroxylovou skupinu, se často připravují těsně před použitím, aby se předešlo nutnosti stabilizovat suspenzi nebo roztok (například proti srážení) při skladování. Přípravky vhodné pro takové použití jsou zpravidla suché pevné přípravky, které se rekonstituují pro podání vstříkáním.

Shora popsanými způsoby se stanovuje analgetické působení některých sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu. Zkoušejí se sloučeniny tohoto obecného vzorce:



kde jednotlivé symboly mají dále uvedený význam. V tabulce se používá těchto zkratk

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

T a b u l k a I

Analgetická účinnost - MM_{50} , mg/kg, subkutánní podání

A	B	R_2	R_3	PbCh	RTC
	-O-	H	H	3,19	-
---H	◀OH	H	H	1,46	13,4
◀H	---OH	H	H	1,24	-
---H	◀OH	---H	◀OH	0,55	2,3
---H	◀OH	◀H	---OH	3,22	6,9
---H(C)	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	0,054	0,22

t a b u l k a I - pokračování

A	B	R ₂	R ₃	PbCh	RTC
---H	◀OH	◀H	---CH ₂ OH	2,81	6,8
---H	◀OH		-O-	1,44	5,6
---H ^(a)	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	0,018	0,06
---H ^(b)	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	1,58	10,0

(a) čistý enantiomer A

(b) čistý enantiomer B

(c) analgetická účinnost při orálním podání: PbCh = 0,25; RTC = 0,7 mg/kg

Účinnost sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, 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 vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, jsou účinné proti zvracení při orálním nebo 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 tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících excipienty, jako jsou škrob, mléčný cukr, určité typy hlinek 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. Po podání terapeutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I, připravenou způsobem podle vynálezu, obsahují tablety nebo kapsle přibližně 0,01 až 100 mg účinné látky; takové přípravky jsou vhodné pro většinu použití.

Lékař stanovuje nejvhodnější dávky pro každého pacienta, které se mění podle věku, hmotnosti a odezvy jednotlivého pacienta a podle způsobu podání. Obecně je však počáteční dávka proti zvracení účinná k předejití mořské nemoci. Takovou dávkou je u dospělých 0,01 až 500 mg/den ve formě jediné dávky nebo několika dávek. V mnoha případech není nutné překročit dávku 100 mg/den. Výhodnou je denní dávka přibližně 0,01 až přibližně 300 mg/den; přednost se dává dávce 0,10 až přibližně 50 mg/den. Výhodnou je parenterální dávka přibližně 0,01 až přibližně 100 mg/den; přednost se dává dávám přibližně 0,01 až přibližně 20 mg/den.

Protiprůjmová účinnost sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu se stanoví modifikovaným způsobem, který popsal Neimegeers a kol. v publikaci Modern Pharmacology - Toxicology, Willem van Bever and Harbans Lal, ed., 7, str. 68 až 73, 1976. Obecně je velikost dávky a způsob podání pro použití sloučenin obecného vzorce I jakožto účinných látek proti průjmu obdobný jako při použití jako analgetických prostředků.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, se mohou formulovat pro podání v pevné nebo v kapalně formě pro orální nebo parenterální podání. Kapsle, obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo obecného vzorce II, připravenou způsobem podle vynálezu, se připravují míšením hmotnostně jednoho dílu účinné látky s 9 díly excipientu, jako jsou například škrob, mléčný cukr a pak se směs plní do želatinových kapslí tak, aby každá želatinová kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety se připravují míšením vhodné účinné látky a standardních složek používaných pro přípravu tablet, jako jsou například škrob, pojídla a mazadla, tak, aby každá tableta obsahovala 0,01 až 100 mg účinné látky.

Kromě shora uvedených možností použití jsou sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, vhodné jakožto uklidňující prostředky, jako sedativa, jako prostředky proti křečím, jako diuretika a jakožto prostředky proti úzkosti.

P ř í k l a d 1

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-beta-ol a 2-alfa-isomer

Do roztoku o teplotě -5°C 2,40 g (5,24 molu) 3,4-alfa-4-beta-5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-/1H/-onu v 15 ml methanolu a 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 199 mg /5,24 mmolu/ borhydridu sodného. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut a pak se přidá do 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 250 ml etheru. Etherový extrakt se promyje jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Surový zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu, eluuje se 12 ml podíly 2:1 systému pentanether, čímž se získá ve sledu eluce 0,572 g (24 % teorie) 2-alfa isomeru žádané sloučeniny a 1,53 g (64 % teorie) žádané sloučeniny.

Žádaná sloučenina:

IČ (CHCl_3): 3 333, 1 618 a 1 575 cm^{-1} .

MS (m/e): 462 (M^+), 447, 377, 354, 285, 269 a 91.

PMR (CDCl_3): delta 0,85 (m, koncový methyl), 1,28 (s, gem dimethyl), 3,0 (bm, benzylický H), 3,75 (bm, karbinolový H), 5,07 (s, benzylický methylen), 6,9 (m, ArH) a 7,36 (s, PhH).

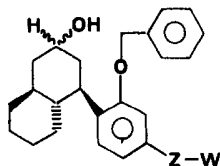
2-alfa Isomer žádané sloučeniny:

IČ (CHCl_3): 3 571, 3 425, 1 616 a 1 575 cm^{-1} .

MS (m/e): 462 (M^+), 377, 354, 285, 269 a 91.

PMR (CDCl_3): delta 0,87 (m, koncový methyl), 1,27 (s, gem dimethyl), 4,18 (m, karbinolový H), 5,05 (s, benzylický methylen), 6,85 (m, ArH), 7,07 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, ArH) a 7,38 (m, ArH).

Zbylé sloučeniny obecného vzorce I se redukuje podobným způsobem čímž se získají sloučeniny obecného vzorce, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 1.



V každém případě se připravují isomerní alkoholy.

P ř í k l a d 2

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-naftalen-2-beta-ol

Směs 1,48 g (3,19 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-beta-olu a 300 mg 5% palladia (uhlí) 50 % vody v 15 ml ethanolu se míchá v prostředí vodíku po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu s ethylacetátem a filtrát se odpaří na olej. Surový olej se čistí chromatografií na 40 g silikagelu, eluuje se v 10 ml podílech systémem 2:1 pentan - ether, čímž se získá 875 mg (74 % teorie) žádané sloučeniny.

Teplota tání: 127 až 128 $^{\circ}\text{C}$ (pentan).

IČ (CHCl_3): 3 333, 1 618 a 1 582 cm^{-1} .

MS (m/e): 372 (M^+), 354, 287 a 269.

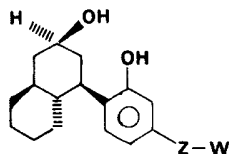
PMR ($CDCl_3$): delta 0,82 (m, koncový methyl), 1,28 (s, gem dimethyl), 2,72 (m, benzylický methin), 3,82 (m, karbinolový methin), 6,8 (m, ArH) a 7,08 (d, J = 8 Hz, ArH).

Analýza pro $C_{25}H_{40}O_2$

vypočteno: C 80,59, H 10,82.

nalezeno: C 80,57, H 10,62.

Podobně se debenzylací zbylých beta-naftalenolů podle příkladu 2 shora popsaným způsobem získají odpovídající sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 2.



P ř í k l a d 3

1,2-beta-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptal/-2-hydroxyfenyl]naftalen-2-alfa-ol

Způsobem popsaným v příkladu 3, se redukuje 500 mg (1,08 mmolu) 1,2-beta-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-alfa-olu, čímž se získá 200 mg (50 % teorie) žádané sloučeniny.

Teplota tání: 120 až 122 °C (pentan).

IC ($CHCl_3$): 3 333, 1 626 a 1 570 cm^{-1} .

MS (m/e): 372 (M^+), 357, 354, 287 a 269.

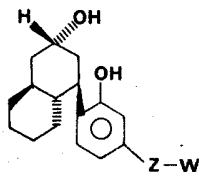
PMR ($CDCl_3$): delta 0,86 (m, koncový methyl), 1,28 (s, gem, dimethyl), 3,00 (m, benzylický methin), 4,28 (m, karbinolový methin), 6,84 (m, ArH) a 7,03 (d, J = 8 Hz, ArH).

Analýza pro $C_{25}H_{40}O_2$

vypočteno: C 80,59, H 10,82

nalezeno: C 80,47 H 10,51

Debenzylací zbylých alfa-naftalenolů podle příkladu 2 se shora popsaným způsobem připravují sloučeniny následujícího obecného vzorce, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 2.



P ř í k l a d 4

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on-6-ethylketal a jeho 2-alfa isomer

Za použití způsobu podle příkladu 2 se 9,8 g (18,9 mmolu) 3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-hexahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-naftalen-2-/1H/-6-/7H/-dion-6-ethylenketal, sloučenina připravovaná způsobem popsáným v příkladu 3, redukuje na 1,5 g (15 % teorie) 6-alfa isomeru žádané sloučeniny, 1,75 g 18 % teorie) směsi a 4,0 g (41 % teorie) žádané sloučeniny.

Žádaná sloučenina:

IČ (CHCl_3): 5 597, 3 448, 1 618 a 1 582 cm^{-1} .

HRMS (m/s): 520,3580 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_4$: 520,3548), 435, 244, 243, 154, 153, 140 a 91.

PMR (CDCl_3): delta 0,81 (m, koncový methyl), 1,22 (s, gem dimethyl), 3,2 (m, benzylický methin), 3,8 (m, karbinolový methin a ethylenketal), 5,02 (s, benzylický methin), 9,0 (m, ArH), 7,07 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, ArH) a 7,35 (s, PhH).

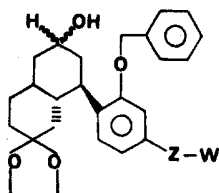
2-alfa isomer žádané sloučeniny:

IČ (CHCl_3): 3 448, 1 613 a 1 578 cm^{-1} .

HRMS (m/s): 520,3496 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{O}_4$: 520,3548), 435, 323, 244, 243 a 91.

PMR (CDCl_3): 0,82 (m, koncový methyl), 1,22 (s, gem dimethyl), 3,4 (m, benzylický methin), 3,80 (bs, ethylenketal), 4,12 (m, karbinolový methin), 5,02 (s, benzylický methylen), 6,88 (m, ArH), 7,07 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, ArH) a 7,38 (m, PhH).

Redukcí ostatních sloučenin podle příkladu 12 podobným způsobem se získají jejich odpovídající isomerní 2-hydroxynaftalen-6-/7H/-ony vzorce



kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 3.

P ř í k l a d 5

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/-fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on

Směs 2,0 g (3,85 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on-6-ethylenketalu, sloučeniny připravované způsobem popsáným v příkladu 13, v 50 ml tetrahydrofuranu a 25 ml chlorovodíkové kyseliny se udržuje na teplotě 70 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí a přidá se do 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 300 ml etheru. Etherový extrakt se promyje dvakrát vždy 250 ml podíly nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 1,9 g (100 %) žádané sloučeniny ve formě oleje.

IČ (CHCl_3): 3 425, 1 709, 1 608 a 1 575 cm^{-1} .

HRMS (m/e): 476,3278 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_3$: 476,3285), 371, 259, 233, 200, 147 a 91.

PMR (CDCl_3): delta 0,84 (m, koncový methyl), 1,22 (s, gem dimethyl), 3,2 (m, benzylický methin), 3,85 (m, karbinolový methin), 5,05 (s, benzylický methylen), 6,9 (m, ArH), 7,03 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, ArH) a 7,38 (s, PhH).

Zpracováním kyselinou ostatních sloučenin podle příkladu 4 se získají odpovídající 2-hydroxynaftalen-6-/7H/-ony.

P ř í k l a d 6

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxy-fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on

Způsobem popsaným v příkladu 3 se redukuje 330 mg (0,692 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on, čímž se získá 218 mg žádané sloučeniny.

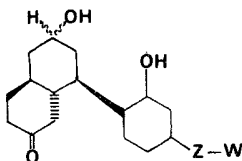
Teplota tání: 160 až 161 °C (acetonitril).

IC₃/CHCl₃: 3 571, 3 333, 1 706, 1 621 a 1 582 cm⁻¹.

HRMS (e/m): 386,2844 (M⁺, vypočteno pro C₂₅H₃₈O₃: 386,2817), 368, 301, 283 a 110.

PMR (100 MHz, CDCl₃): delta 0,84 (bt, J = 6 Hz, koncový methyl), 1,24 (s, gem dimethyl), 3,08 (m, benzylický methin), 3,32 (bd, J = 4 Hz, OH), 3,82 (m, karbinolový methin), 6,7 (m, ArH), 6,96 (d, J = 8 Hz, ArH) a 8,1 (bs, OH).

Způsobem popsaným v příkladu 5 a shora popsaným způsobem se sloučeniny podle příkladu 4 převádějí na sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 4.



P ř í k l a d 7

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-beta-6-alfa-diol

Způsobem popsaným v příkladu 2 se redukuje 500 mg (1,05 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-on, sloučenina připravovaná způsobem popsaným v příkladu 5, čímž se získá ve kvantitativním výtěžku žádaná sloučenina ve formě oleje.

PMR (CDCl₃): delta 0,84 (m, koncový methyl), 1,25 (gem dimethyl, s), ~ 3,0 (m, benzylický methin), 3,8 (bm, karbinolový methin), 5,02 (s, benzylický methylen), 6,95 (m, ArH), 7,10 (d, J = 8 Hz, ArH) a 7,40 (s, PhH).

P ř í k l a d 8

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/-fenyl]-naftalen-2-beta-6-beta-diol

Do roztoku 400 mg (0,84 mmolu) sloučeniny, připravené způsobem popsaným v příkladu 5, o teplotě 25 °C, tedy do roztoku 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-onu ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá 5,04 ml (2,52 mmolu) tri-sek.-butylborhydridu draselného (0,5 M) v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut, ochladí se na 0 °C a pak se oxiduje 10 ml tetrahydrofuranu, 30 ml 1 N roztoku hydroxidu sodného a 6 ml 30% peroxidu vodíku. Po 30 minutách se reakční směs přidá do 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 300 ml etheru. Etherový extrakt se promyje jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Tento surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu, eluuje se v 10 ml frakcích jedním litrem 50% ether - hexan a pak 100% etherem, čímž se získá 283 mg (71 % teorie) žádané sloučeniny ve formě oleje..

$R_F = 0,23$ (0,25 mm silikagel, ether).

Redukcí ostatních sloučenin podle příkladu 5, shora popsaným způsobem se získají odpovídající 2-beta-6-beta-naftalendioly.

P ř í k l a d 9

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]naftalen-2-beta-6-alfa-diol

Způsobem shora popsaným v příkladu 3 se katalyticky redukuje 502 mg (1,05 mmolu) surového 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-beta-6-alfa-diolu, čímž se získá 300 mg (74 % teorie) žádané sloučeniny ve formě pěny.

PMR (100 MHz, $CDCl_3$): delta 0,83 (m, koncový methyl), 2,84 (m, benzylický methin), 3,47 a 3,87 (m, karbinolové methiny), 6,80 (m, ArH) a 6,99 (d, $J = 8$ Hz, ArH).

HRMS (m/e): 388,2781 (M^+ , vypočteno pro $C_{25}H_{40}O_3$: 388,2973), 370, 352, 303, 285 a 267.

P ř í k l a d 10

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]naftalen-2-beta-6-beta-diol

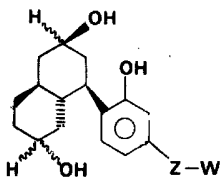
Způsobem popsaným v příkladu 3 se redukuje 283 mg (0,592 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen-2-beta-6-beta-diol, čímž se získá 145 mg (63 % teorie) žádané sloučeniny.

Teplota tání: 91 až 92 °C (diisopropylether)

PMR (100 Hz, $CDCl_3$): delta 0,85 (m, koncový methyl), 1,20 (s, gem dimethyl), 2,80 (m, benzylický methin), 3,80 (bm, karbinolový methin), 4,03 (m, karbinový methin), 6,85 (m, ArH) a 7,12 (d, $J = 8$ Hz, ArH).

HRMS (m/e): 388,2985 (M^+ , vypočteno pro $C_{25}H_{40}O_3$: 388,2973), 370, 352, 303, 285 a 267.

Podobným způsobem se redukují sloučeniny podle příkladu 7 a 8, čímž se získají sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 7 a 8.



P ř í k l a d 11

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/-fenyl]-6-/7H/-methylnaftalen-2-beta-ol

Do směsi o teplotě 15 °C trifenyfosformethylidu, (připraveného z 2,25 g /6,30 mmolu/ methyltrifenyfosfoniumbromidu a 151 mg /6,30 mmolu/ hydridu sodného), v 7 ml dimethylsulfoxidu se přidá roztok 1,0 g (2,10 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-hydroxynaftalen-6-/7H/-onu, sloučeniny připravené způsobem popsaným v příkladu 5, v 3 ml dimethylsulfoxidu a 5 ml tetra-

hydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 20 minut a pak se přidá do 250 ml vody, 200 ml etheru a 100 ml pentanu. Organický extrakt se promyje dvakrát 125 ml podíly vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Trifenyfosfinoxid se odstraní ze surového produktu krystalizací ze systému ether - pentan. Žádaná sloučenina se získá po odpaření filtrátu ve kvantitativním výtěžku ve formě oleje.

$R_f = 0,22$ (0,25 mm silikagel; 50% ether - hexan).

PMR ($CDCl_3$): delta 0,82 (m, koncový methyl), 1,23 (s, gem dimethyl), 3,02 (m, benzylický methin), 3,7 (m, karbinolový methin), 4,43 (m, vinylický methylen), 5,02 (s, benzylický methylen), 6,85 (m, ArH), 7,04 (d, $J = 8$ Hz, ArH) a 7,33 (s, Ph).

Shora popsáním způsobem se mohou také ostatní sloučeniny podle příkladu 5 převádět na své 6-methylenové deriváty.

P ř í k l a d 12

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-alfa-hydroxymethylnaftalen-2-beta-ol a jeho 6-beta-isomer

Do roztoku o teplotě $0^\circ C$ 925 mg (2,10 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-/7H/methylnaftalen-2-beta-olu, sloučeniny připravené způsobem popsáním v příkladu 11, v 10 ml tetrahydrofuranu se přidá 4,2 ml (4,20 mmolu) borantetrahydrofuranového komplexu (1M v tetrahydrofuranu). Reakční směs se míchá po dobu 45 minut a pak se oxiduje přidáním 6,3 ml (12,6 mmolu) 2N roztoku hydroxidu sodného a 1,08 ml (12,6 mmolu) 30% peroxidu vodíku. Míchá se po dobu 30 minut a reakční směs se pak přidá do 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a 2 300 ml etheru. Organický extrakt se promyje jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 100 g silikagelu, eluuje se systémem 2:1 ether : hexan, čímž se postupně elucí získá 275 mg (27 %) žádané sloučeniny a 670 mg (65 %) 6-beta-isomeru žádané sloučeniny a 670 mg (65 %) 6-beta-isomeru žádané sloučeniny.

Žádaná sloučenina:

HRMS (m/e): 492,3605 (M^+ , vypočteno pro $C_{33}H_{48}O_3$: 492,3597), 407, 389, 384, 299 a 91.

6-beta-Isomer žádané sloučeniny:

HRMS (m/e): 492,3555 (M^+ , vypočteno pro $C_{33}H_{48}O_3$: 492,3597), 407, 389, 299 a 91.

P ř í k l a d 13

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-6-alfa-hydroxymethylnaftalen-2-beta-ol

Katalytickou redukcí 270 mg (0,548 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-beta-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-alfa-hydroxymethylnaftalen-2-beta-olu způsobem, popsáním v příkladu 3, se získá 178 mg (81 % teorie) žádané sloučeniny ve formě pěny.

HRMS (m/e): 402,3109 (M^+ , vypočteno pro $C_{26}H_{42}O_3$: 402,3129), 384, 317, 299 a 147.

PMR (270 MHz, $CDCl_3$): delta 0,94 (t, $J = 7$ Hz, koncový methyl), 1,39 (s, gem dimethyl), 3,11 (m, benzylický methin), 3,70 (m, hydroxymethylen), 4,19 (m, karbinolový methin), 6,27 (s, OH), 7,43 (bs, ArH), 7,59 (bd, $J = 8$ Hz, ArH) a 7,80 (d, $J = 8$ Hz, ArH).

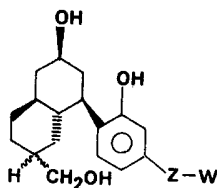
P ř í k l a d 14

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-6-beta-hydroxymethylnaftalen-2-beta-ol

Redukcí 660 mg (1,34 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-hydroxymethylnaftalen-2-beta-olu způsobem popsaným v příkladu 3 se získá 421 mg (78 % teorie) žádané sloučeniny ve formě oleje.

HRMS (m/e): 402,3109 (M^+ , vypočteno pro $C_{26}H_{42}O_3$: 402,3129), 384, 317, 299, 161 a 147.
PMR (270 MHz, $CDCl_3$): delta 0,96 (t, J = 7 Hz, koncový methyl), 1,35 (s, gem dimethyl), 3,07 (m, benzylický methin), 4,00 (m, hydroxymethylen), 4,22 (m, karbinolový methin), 6,20 (s, OH), 7,43 (bs, ArH), 7,59 (bd, J = 8 Hz, ArH) a 7,76 (d, J = 8 Hz, ArH).

Způsobem popsaným v příkladu 12 a shora popsaným způsobem, se 6-methylenové deriváty sloučenin podle příkladu 11 převádějí na odpovídající 6-hydroxymethylové deriváty dále uvedeného obecného vzorce, kde Z a W mají význam, uvedený v příkladu 11.



P ř í k l a d 15

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-2-beta-/d-mendloyloxy/-6-beta-/d-mandloyloxy/methylnaftalen

Směs 940 mg (1,91 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-hydroxymethylnaftalen-2-beta-olu, 912 mg /6,00 mmolu) d-mandlové kyseliny a 38 mg (0,2 mmolu) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny v 15 ml benzenu se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 11 hodin. Voda se odstraní v soxhletovém extraktoru vyplněném 3A molekulárním sítem. Extrakční směs se ochladí a zředí se 250 ml etheru a 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá olej. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 200 g silikagelu, eluuje se 50% ether-hexan, čímž se s postupující elucí získá 481 mg (překrystalováno z diisopropyletheru (33 %) diastereomeru A a 352 mg (24 %) diastereomeru B ve formě oleje.

Diastereomer A žádané sloučeniny:

Teplota tání: 148 až 149 °C (z diisopropyletheru)

$[\alpha]_D^{20} = +17,84^\circ$ (c = 0,419, 20:1 methylalkohol : trichlormethan).

PMR ($CDCl_3$, 100 MHz): delta 0,82 (m, koncový methyl), 1,24 (s, gem, dimethyl), 2,95 (m, benzylický methin), 3,42 a 3,44 (d, J = 6 Hz, OH), 4,08 (m, methylen), 4,85 (m, methin), 4,94 a 5,10 (d, J = 6 Hz, methiny), 5,08 (s, benzylický methylen), 6,92 (m, ArH), 7,27 (s, PhH) a 7,40 (m, PhH).

Analýza pro $C_{49}H_{60}O_7$

vypočteno:	C 77,33,	H 7,95,
nalezeno:	C 77,40	H 8,14.

Diastereomer B žádané sloučeniny:

$[\alpha]_D^{20} = +51,34^\circ$ ($c = 1,073$, 20:1 systém methanol : trichlormethan).

PMR (CDCl_3 , 100 MHz): 0,80 (m, koncový methyl), 1,20 (s, gem dimethyl), 2,90 (m, benzylický methin), 3,28 a 3,43 (d, $J = 6$ Hz, OH), 4,07 (m, methylen), 4,83 (m, methin), 4,99 (s, benzylický methylen), 5,05 a 5,09 (d, $J = 6$ Hz, methiny), 6,84 (m, ArH), 7,28 (s, PhH) a 7,31 (m, PhH).

P ř í k l a d 16

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-hydroxymethyl-naftalen-2-beta-ol (enantiomer A)

Směs 590 mg (0,776 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]beta-/d-mandloyloxy/-6-beta-/d-mandloyloxy/-methyl-naftalenu, diastereomer A, a 429 mg (3,11 mmolu) uhličitany draselného v 7 ml methanolu - 2 ml tetrahydrofuranu - 1 ml vody se míchá při teplotě 25°C po dobu 20 hodin. Reakční směs se přidá do systému 250 ml etheru a 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíkatu sodného. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se ve kvantitativním výtěžku získá žádaná sloučenina.

HRMS (m/e): 492,3614 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_3$: 492,2277), 407, 299 a 91.

Podobným způsobem 596 mg (0,784 mmolu) diastereomeru B shora uvedeného reakčního činidla poskytuje ve kvantitativním výtěžku enantiomer B žádané sloučeniny ve formě oleje.

P ř í k l a d 17

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[2-hydroxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-hydroxymethyl-2-beta-naftalen-ol, enantiomer A

Způsobem popsaným v příkladu 3, poskytuje 2,54 g (5,17 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-hydroxymethyl-2-beta-naftalenol, diastereomer A, 2,0 g (97 % teorie) žádané sloučeniny.

Teplota tání: 115 až 116°C (ze systému ethylacetát - hexan).

Analýza pro $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$

vypočteno: C 77,56, H 10,52
nalezeno: C 77,66, H 10,19.

$[\alpha]_D^{20} = -28,68^\circ$ ($c = 1,55$ methanol).

PMR (CDCl_3 , 100 MHz): delta 0,81 (m, koncový methyl), 1,19 (s, gem dimethyl), 2,70 (m, benzylický methin), 3,36 - 3,98 (m), 5,58 (bs, OH) a 6,56 - 7,06 (m, ArH).

HRMS (m/e): 402,3167 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$: 402,3123), 384, 317, 249, 161 a 147.

Podobně 356 mg (0,784 mmolu) enantiomeru B poskytuje 306 mg (97 % teorie) enantiomeru B žádané sloučeniny ve formě skla.

$[\alpha]_D^{20} = +27,98^\circ$ ($c = 1,047$, methanol).

PMR (CDCl_3 , 100 MHz): delta 0,81 (m, koncový methyl), 1,19 (s, gem dimethyl), 2,70 (m, benzylický methin), 3,36 - 3,98 (m), 5,58 (bs, OH) a 6,56 - 7,06 (m, ArH).

HRMS (m/e): 402,3154 (M^+ , vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_3$: 402,3123), 384, 317, 300 a 299.

P ř í k l a d 18

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-Hydroxyfenyl]-6-methylnaftalen-2-beta-ol

Katalytickou hydrogenací 1,0 g (2,11 mmolu) 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-/7H/-methylnaftalen-2-olu, sloučeniny připravené způsobem popsaným v příkladu 20, se způsobem popsaným v příkladu 3 získá žádaná sloučenina jakožto směs isomerních 6-methylových derivátů.

Ostatní 6-methylenové sloučeniny podle příkladu 11 se redukují podobným způsobem na odpovídající 6-methylové deriváty.

P ř í k l a d 19

Obecná příprava hydrochloridové soli

Nadbytek chlorovodíku se zavede do methanolového roztoku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, mající zásaditou skupinu a do vzniklé směsi se přidá ether k zajištění maximálního vysrážení soli.

Tímto způsobem se shora popsané sloučeniny obecného vzorce I, které mají zásaditou skupinu, převádějí na svoje hydrochloridové, hydrobromidové, sulfátové, nitrátové, fosfátové, acetátové, butyrátové, citrátové, malonátové, maleátové, fumarátové, malátové, glykolátové, glukonátové, laktátové, salicylátové, sulfoalicylátové, sukcinátové, pamoátové, tartrátové a embonátové soli.

P ř í k l a d 20

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Dekahydro-2-beta-acetoxy-4-beta-[2-acetoxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]naftalen

Roztok 2,0 g 1,2,3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-dekahydro-[-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]naftalen-2-beta-olu v 20 ml pyridinu se zpracovává při teplotě 10 °C 20 ml acetanhydridu a směs se míchá po dobu 18 hodin z prostředí dusíku. Pak se nalije na směs ledu a vody a okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená směs se extrahuje ethylacetátem (dvakrát vždy 100 ml ethylacetátu), extrakty se spojí, promyjí se solankou a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá žádaná sloučenina ve formě oleje.

Podobně se použitím anhydridu propionové, máslé nebo valerové kyseliny místo acetanhydridu získají odpovídající esterové deriváty.

Redukcí 2-oxoskupiny borohydridem sodným se způsobem popsaným v příkladu 2 získají odpovídající 2-hydroxyderiváty v obou isomerních formách.

P ř í k l a d 21

1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-Dekahydro-2-beta-acetoxy-4-beta-[2-acetoxy-4-/1,1-dimethylheptyl/fenyl]-6-beta-acetoxymethylnaftalen

Způsobem popsaným v příkladu 20 se acetyluje 2,0 g 1,2-alfa-3,4-alfa-4a-beta-5,6-alfa-7,8,8a-alfa-dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-6-beta-hydroxynaftalen-2-beta-ol za použití 30 ml acetanhydridu a 30 ml pyridinu, čímž se získá žádaná sloučenina.

Náhradou acetanhydridu anhydridem kyseliny valerové se získá odpovídající trivalerylový derivát.

Příklad 22

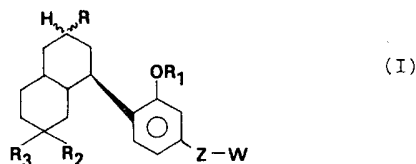
1,2- α -3,4- α -4 α -beta-5,6- α -7,8,8 α - α -Dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-6-beta-/4-morfolinobutyryloxymethyl/naftalen-2-beta-on-hydrochlorid

Dicyklohexylkarbodiimid (1,0 mmolu) a hydrochlorid 4-N-piperidylmásečné kyseliny (1,0 mmolu) se přidají do roztoku 1,2- α -3,4- α -4 α -beta-5,6- α -7,8,8 α - α -dekahydro-4-beta-[4-/1,1-dimethylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-6-beta-hydroxymethylnaftalen-2-beta-olu (1,0 molu) v methylenchloridu při teplotě místnosti. Směs se míchá po dobu 18 hodin a pak se ochladí na teplotu 0 °C a zfiltruje se. Odpařením se získá žádaný produkt.

Také se mohou připravovat odpovídající estery, jestliže se acylace provádí na fenolické hydroxylové skupině a diestery, jestliže se esterifikuje fenolická hydroxylová skupina a 6-hydroxymethylová skupina.

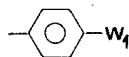
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 4-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]-naftalen-2-olu obecného vzorce I



kde znamená

- R hydroxyskupinu nebo alkanoyloxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,
 R₁ atom vodíku, benzylovou skupinu nebo skupinu R₁', přičemž R₁' znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo mandloylovou skupinu
 R₂ atom vodíku,
 R₃ atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxymethylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce OR₁' nebo -CH₂OR₁',
 nebo
 R₂ a R₃ vytvářejí dohromady oxoskupinu nebo alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,
 W atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

- W₁ atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, přičemž v případě, kdy W znamená atom vodíku znamená
 Z skupinu alk, která značí alkylenovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

-(alk₁)_m-O-(alk₂)_n-
 kde znamená

(alk₁) a (alk₂) alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku
 m a n nulu nebo číslo 1

za podmínky, že suma atomů uhlíku v (alk₁) plus (alk₂) je alespoň 5 a nejvýše 13 a alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1, a v případě, kdy W znamená atom vodíku, znamená

- Z skupinu alk', která značí alkylenovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce

(alk₁')_m-O-(alk₂')_n-

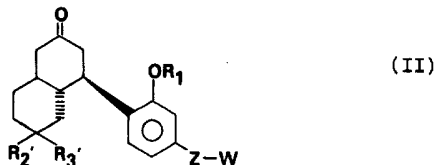
kde znamená

(alk₁') a (alk₂') vždy alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

m a n vždy nulu nebo číslo 1,

za podmínky, že suma atomů uhlíku v (alk₁') plus (alk₂') je alespoň 3 a nejvýše 8 a alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1,

vyznačený tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II



kde R₁, Z a W mají shora uvedený význam a kde znamená

R₂' atom vodíku

R₃ atom vodíku nebo

R₂ a R₃ vytvářejí dohromady oxoskupinu nebo alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku, a popřípadě se provádí jedna nebo několik následujících operací

jestliže ve sloučenině obecného vzorce I znamená R₁ benzylovou skupinu, nahrazuje se tato skupina atomem vodíku,

dekatalizuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady alkylendioxy- skupinu,

redukuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady oxoskupinu,

podrobuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady oxoskupinu Wittigově reakci,

podrobují se sloučeniny obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady methylenovou skupinu hydroborační oxidaci,

redukuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady methylenovou skupinu,

acyluje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ znamená hydroxylovou skupinu,

acyluje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₃ znamená hydroxymethylovou skupinu.