



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216505
(11) (B3)

[22] Přihlášeno 13 09 78
[21] [PV 8074-80]
[32] [31] [33] Právo přednosti od 13 09 77
[833102] Spojené státy americké
[40] Zveřejněno 31 12 81
[45] Vydáno 15 12 84

[51] Int. Cl.³
C 07 C 49/385

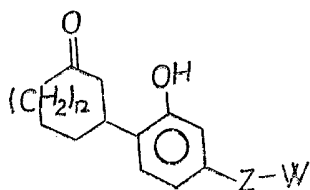
[72]
Autor vynálezu HARBERT CHARLES ARMON, WATERFORD, JOHNSON MICHAEL ROSS,
MELVIN LAWRENCE SHERMAN Jr., GALES FERRY, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)
[73]
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

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

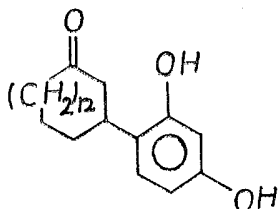
1

2

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



převedením sloučeniny vzorce



na ketal s alkoholem s 1 až 4 uhlíkovými
atomy, tento ketal se alkyluje reakcí se slou-
čeninou

W—Z—Y,

a na alkylovaný produkt se působí zředě-
nou kyselinou.

Vynález se týká způsobu výroby určitých cykloalkanonů s 5 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém kruhu, obsahujícím v poloze 3 2-hydroxy-4-(Z-W-substituovanou)fenylovou skupinu, kde znamená Z alkýlenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku a W atom vodíku, fenylovou, chlorfenylovou, fluorfenylovou nebo pyridylovou skupinu, a jejich derivátů.

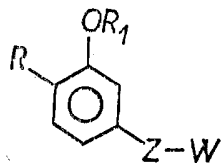
Shora uedené produkty jsou užitečné jako činidla k ovlivňování centrální nervové soustavy, zejména jako analgetika, trankvilizační činidla, sedativa, a prostředky proti stavům úzkosti u savců, včetně lidí, nebo/a jako antikonvulsiva, diuretika a antidiarrheální činidla pro savce, včetně lidí.

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

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

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

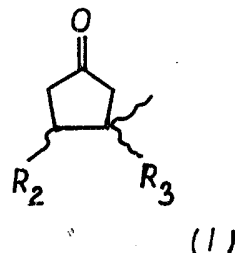
Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I,



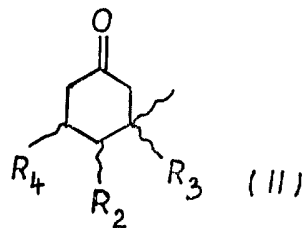
(I)

ve kterém

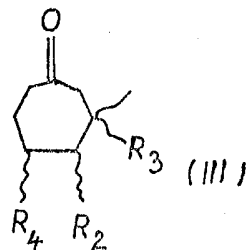
R představuje nasycený nebo nenasycený cykloalkylový zbytek vybraný ze skupiny zahrnující zbytky vzorců I až IV,



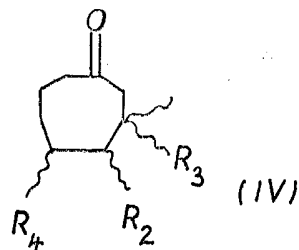
(I)



(II)



(III)



(IV)

R₁ znamená atom vodíku,

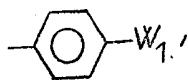
R₂ představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

R₃ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R₄ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s tím, že znamená-li R₃ methylovou skupinu, představuje R₄ atom vodíku,

Z znamená alkýlenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku a

W představuje atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce



kde W_1 znamená atom vodíku, fluoru nebo chloru.

Sloučeniny podle vynálezu, které ve významu symbolu R obsahují zbytky obecných vzorců I až IV, existují v roztoku v rovnováze se svými hemiketalovými formami. Do rozsahu vynálezu spadají jak keto-formy, tak hemiketalové formy takovýchto sloučenin obecného vzorce I.

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

Z

alkylenová skupina s 8 až 11 atomy uhlíku

alkylenová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku

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

R_1 a R_3 znamenají atomy vodíku,

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

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

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

R_4 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu.

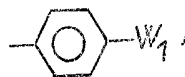
V souhlase s vynálezem spočívá vhodný způsob výroby shora uvedených sloučenin v selektivní alkylaci 3-(2,4-dihydroxyfenyl)-cykloalkanonů na hydroxylové skupině v poloze 4, zahrnující jako první stupeň konverze 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cykloalkanonu na ketal. Tato konverze se provádí za použití dobře známých ketalizačních postupů, jako reakcí 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cykloalkanonu s alkoholem, zejména s alkoholem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti kyseliny, jako kyseliny sírové, kyseliny p-toluensulfonové nebo chlorovodíku, za podmínek, při nichž se odstraňuje voda vznikající při reakci jako vedlejší produkt. Výhodný postup spočívá v reakci 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cykloalkanonu s esterem kyseliny orthomravenčí v roztoku v alkoholu, který odpovídá alkoholovému zbytku v esteru kyseliny ortomravenčí. Výhodnými reakčními komponentami jsou ortomravenčan methylnatý a methanol, spolu s koncentrovanou kyselinou sírovou, bezvodým chlorovo-

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

Vzhledem ke své vyšší biologické účinnosti oproti ostatním zde popsaným sloučeninám jsou výhodné ty látky, v nichž R_2 představuje atom vodíku nebo shora definovanou alkylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, R_4 představuje atom vodíku nebo shora definovanou alkylovou skupinu a Z a W mají následující význam:

W

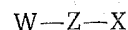
vodík



pyridyl

díkem nebo chloridem amonným jako katalyzátorem.

Takto vzniklý ketal se pak alkyluje reakcí s příslušným alkylačním činidlem, jako s činidlem obecného vzorce



kde

W a Z mají shora uvedený význam a

X představuje atom chloru, atom bromu, mesyloxyskupinu (CH_3-SO_2-O-) nebo tosyl-oxyskupinu $(p-CH_3-C_6H_4-SO_2-O-)$,

v přítomnosti akceptoru kyseliny, například uhličitanu sodného nebo draselného. Alkylovaný ketal se potom známým způsobem deketalizuje působením vodné kyseliny.

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

Testy za použití tepelných dráždivých podnětů

a) Test analgetické účinnosti na myši na horké desce

Používá se modifikace postupu, který popsali Woolfe a MacDonald [J. Pharmacol. Exp. Ther. **80**, 300 — 307 (1944)]. Pokusné myši se umístí na hliníkovou desku o tloušťce 0,3 cm, která se řízeným způsobem zahřívá, takže dochází k dráždění tlapek myši teplem. Pod hliníkovou deskou je infračervený zářič o příkonu 250 W. Činnost zářiče

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

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

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

c) Test na myších s ponořeným ocasem

Použitá metoda je modifikací postupu, který vyvinuli Benbasset a spol. [Arch. int. Pharmacodyn. **122**, 434 (1959)]. Samci bílých myší (kmen Charles River CD-1, hmotnost 19 až 21 g) se zváží a opatří se identifikačními značkami. Každá látka se testuje na skupině vždy 5 zvířat, přičemž každé zvíře slouží jako vlastní kontrola. Pro obecné zjištění účinnosti se nová testovaná látka nejprve aplikuje intraperitoneálně nebo subkutánně v dávce 56 mg/kg, podávané v objemu 10 ml/kg. Před podáním účinné látky a za 0,5 a 2 hodiny po podání účinné látky se každé zvíře vloží do válce opatřeného otvory umožňujícími přiměřené větrání a uzavřeného kruhovým nylonovým uzávěrem, jímž ocas zvířete vyčnívá z válce ven. Válec se udržuje ve svislé poloze, přičemž vyčnívající ocas zvířete je úplně ponořen do vodní lázně, zahřívané na konstantní teplotu 56 °C. Pokus vždy končí energick-

kým škubnutím nebo vytažením ocasu, spojeným s motorickou odezvou. V některých případech může být po podání testované látky tento jev méně energický. Aby se předešlo nežádoucímu poškození tkáně, ukončí se pokus a ocas zvířete se z lázně vyjme po 10 sekundách. Doba latence odpovědi se zaznamenává v sekundách se zaokrouhlením na 0,5 sekundy. Souběžně se provádí test po aplikaci pouze nosného prostředí a standardu o známé účinnosti. Jestliže účinnost testované látky během 2 hodin po podání účinné látky neklesne na základní hodnotu, zjišťuje se doba latence odpovědi za 4 a 6 hodin po podání. Jestliže na konci dne, kdy se provádí test, vykazuje testovaná sloučenina ještě účinnost, provede se finální měření za 24 hodiny po podání.

Test za použití chemických dráždivých podnětů

Potlačení bolestivých křečí (svíjení) vyvolaných fenylobenzochinonem

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

Testy za použití tlakových dráždivých podnětů

Účinnost při Haffnerově testu (svírání ocasu)

K zjištění účinnosti testované sloučeniny na agresivní odpověď vyvolanou sevřením ocasu se používá modifikace postupu, který popsal Haffner [Experimentelle Prüfung Schmerzstillender. Deutsch. Med. Wschr., **55**, 731 — 732 (1929)].

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

30 sekund. Morfin je při tomto testu účinný při intraperitoneálním podání v dávce 17,8 mg/kg.

Testy za použití elektrických dráždivých podnětů

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

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

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

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

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

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

Podávají-li se sloučeniny podle vynálezu orálně nebo parenterálně jako analgetika, aplikují se účelně ve formě prostředků, které obsahují farmaceutický nosič vybraný na základě zvoleného způsobu aplikace a s přihlédnutím k standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno popisované sloučeniny aplikovat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí, obsahujících jako nosné látky například škrob, mléčný cukr, určité druhy hlinek apod. Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat rovněž v kapslích, v nichž jsou obsaženy ve směsích s těmiž nebo s ekvivalentními nosiči. Popisované sloučeniny lze rovněž podávat ve formě suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo

elixírů k orální aplikaci, kteréžto lékové formy mohou obsahovat chuťové přísady a barviva. Pro většinu orálních aplikací terapeutických činidel podle vynálezu jsou vhodné tablety nebo kapsle, obsahující zhruba od 0,01 do 100 mg účinné látky.

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

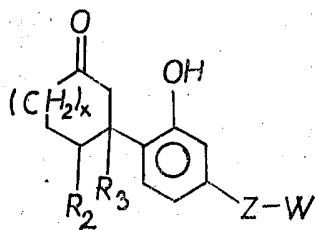
Vynález rovněž popisuje farmaceutické prostředky zahrnující jednotkové dávkovací formy, vhodné pro použití shora popsaných sloučenin jako analgetik a pro jejich níže popsané aplikace. Tyto lékové formy mohou být upraveny jako jednorázové nebo více-násobné dávky, jak je uvedeno výše, aby se mohlo dosíci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

Sloučeniny podle vynálezu je k aplikacím možno upravovat na pevné nebo kapalné prostředky k orálnímu nebo parenterálnímu podání. Kapsle obsahující účinné látky podle vynálezu je možno připravovat tak, že se 1 hmotnostní díl účinné látky smísí s 9 díly nosné látky, jako škrobu nebo mléčného cukru, a směs se pak plní zasouvací želatinové kapsle tak, aby každá kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety obsahující shora popsané sloučeniny jako účinné látky se připravují za použití vhodných směsí účinné látky a standardních nosných a pomocných látek používaných k přípravě tablet, jako jsou škrob, pojidla a kluzné látky, a to tak, aby každá tableta obsahovala od 0,10 do 100 mg účinné látky.

Suspenze a roztoky sloučenin podle vynálezu se často připravují těsně před použitím, aby se předešlo problémům spojeným se stabilitou suspenze nebo roztoku účinné látky při skladování (například srážení účinné látky).

Prostředky vhodnými pro takovéto použití jsou obecně suché, pevné preparáty, které se pak příslušně upravují pro injekční aplikaci.

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



Pro jednotlivé testy se v tabulce používají následující zkratky:

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

V tabulce jsou uvedeny hodnoty ED₅₀ (je-li uvedeno jen jedno číslo). Číselný údaj následovaný druhým číslem v závorkách se týká ochrany v % při dané dávce. Hodnota 31 [56] tedy znamená, že dávka testované látky 56 mg/kg tělesné hmotnosti způsobuje 31% ochranu.

TABULKA

Analgetická účinnost ED₅₀ (mg/kg) nebo ochrana v % (mg/kg) při subkutánní aplikaci

x	R ₂	R ₃	Z	W	FBCH	HD	DO	OD	SO
1	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	4,5		15,3		
1	H	CH ₃	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	31 (56)				
1 ^(a)	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	20 (56)				
1	H	(b)	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	20 (56)				
2	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	2,15	33 (10)	58 (10)	10,8	4,4
0	H	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	15 (56)				
1	cis-CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H	1,51				

Legenda:

{a} = benzylether fenolické hydroxylové skupiny,

{b} = Δ^2 -analog.

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

Antidiarrheální účinnost se zjišťuje za použití modifikace postupu, který popsali Neimegeers a spol. [Modern Pharmacology-Toxicology, Willem van Bever and Harbans Lal, Eds., 7, 68 — 73 (1975)]. Krysy kmene Charles River CD-1 (170 až 200 g) se 18 hodin před zahájením testu umístí do společných klecí. Před podáním ricinového oleje se zvířata nechají přes noc hladovět, přičemž se neomezují v příjmu vody. Testovaná látka se aplikuje subkutánně nebo orálně v konstantním objemu 5 ml/kg tělesné hmotnosti, a to ve směsi 5 % ethanolu, 5 % emulgátoru na bázi polyoxyethylovaného rostlinného oleje a 90 % solného roztoku, a po jedné hodině se pak orálně podá provokující dávka ricinového oleje (1 ml). Zvířata se umístí do malých individuálních klecí (20,5 × 16 × 21 cm) se zavěšenými drátěnými podlážkami. Pod drátěnou podlážku se položí pruh lepenky a za 1 hodinu po podání ricinového oleje se zjišťuje, zda došlo nebo nedošlo k průjmu. Pro všechny testy prováděné v průběhu 1 dne vždy slouží jako kontrola skupina zvířat, jimž bylo podáno pouze nosné prostředí a ricinový olej. Výsledky se zaznamenávají jako počet zvířat chráněných před průjmem po dobu 1 hodiny od podání ricinového oleje. Obecně je možno říci, že dávky při použití popísaných sloučenin jako antidiarrheálních činidel odpovídají dávkám používaným při aplikaci těchto sloučenin jako analgetik.

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

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

1,5 až 3 sekundy. Testovaná látka se pokládá za účinnou v případě, že u ošetřené myši po dobu 10 sekund po aplikaci elektrokonvulsivního šoku nedojde k žádným tonickým křečím natahovače.

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

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

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

Příklad 1

Methylketal 3-(2,4-dihydroxyfenyl)-cyklohexanonu

K roztoku 7,0 g (33,0 mmolu) 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanonu ve 100 ml methanolu a 15 ml ortomravenčanu methylnatého, ochlazenému na 0 °C, se přidá 10 kapek koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se bez dalšího chlazení 3 hodiny míchá, přičemž se její teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti, načež se reakce přeruší přidáním nadbytku pevného hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná směs se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve směsi 200 ml vody a 250 ml etheru. Etherický extrakt se jednou promyje 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Olejovitý odparek poskytne po krystalizaci ze směsi etheru a pentanu 5,74 g (77 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 129 až 130 °C.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

- 1,4 až 2,5 (multiplet, methylenové skupiny),
- 3,20 (multiplet, methinová skupina),
- 3,50 (singlet, methoxyskupina),
- 5,58 (singlet, hydroxyl),
- 6,38 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
- 6,48 (singlet, překrývající signál při 6,38)
- 6,87 (dublet, $J = 8$ Hz).

IČ (KBr-technika):
3289, 1629, 1613 a 1597 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum:
220 (M^+), 205, 203, 188, 177, 161 a 136.

Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$
vypočteno: 70,89 % C, 7,32 % H,
nalezeno: 70,79 % C, 7,34 % H.

Opakováním shora popsaného postupu za použití ethylesteru, n-propylesteru, resp. n-butylesteru ortomravenčí kyseliny namísto methylesteru ortomravenčí kyseliny a ethylalkoholu, n-propylalkoholu, resp. n-butylalkoholu namísto methanolu se získají odpovídající ethyl-, n-propyl-, resp. n-butylketaly.

Příklad 2

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(4-fenyl-butyl)oxy]fenyl]cyklohexanonu

Směs 5,03 g (22,8 mmolu) methylketalu 3-[2,4-dihydroxyfenyl]cyklohexanonu, 10,1 gramu (73,2 mmolu) bezvodého uhlíčitanu draselného a 6,12 g (26,8 mmolu) 4-fenyl-butyl-methansulfonátu se ve 25 ml N,N-dimethylformamidu 4 hodiny zahřívá na 85 až 100 °C. Reakční směs se ochladí a vnese se do směsi 200 ml vody a 200 ml etheru. Etherický extrakt se dvakrát promyje vždy 200 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který po vyčištění chromatografií na sloupci 400 g silikagelu za použití směsi pentanu a etheru (2 : 1) jako elučního činidla poskytne 7,4 g (92 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,63 (multiplet, methylen benzylového zbytku),
3,33 (singlet, methoxyskupina),
3,85 (široký triplet, $J = 6$ Hz, OCH_2),
6,42 (dvojitý dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku),
6,50 (široký singlet překrývající signál při 6,42, proton arylového zbytku),
6,92 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,30 (singlet, fenylový proton).

IČ (chloroform):
1623 a 1590 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
352 (M^+) a 91.

Analýza: pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$
vypočteno: 78,37 % C, 8,01 % H,
nalezeno: 78,34 % C, 8,07 % H.

Obdobným způsobem se za použití vždy příslušného mesylátu namísto 4-fenylbutyl-

-methansulfonátu připraví následující sloučeniny:

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(2-heptyloxy)-fenyl]cyklohexanonu

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,7 g (25,9 mmolu) methylketalu 3-[2,4-dihydroxyfenyl]cyklohexanonu a 6,2 g (32,3 mmolu) (2-heptyl)methansulfonátu. Výtěžek činí 6,13 g (75 %).

IČ (chloroform):
1637 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
318 (M^+), 286, 274, 220, 204 a 178.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,90 (multiplet, methyl),
1,18 (dublet, $J = 7$ Hz, methyl),
3,03 (multiplet, methinová skupina),
3,35 (singlet, methoxyskupina),
4,14 (multiplet, methinová skupina),
6,35 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,68 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(2-oktyloxy)-fenyl]cyklohexanonu

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,7 g (25,9 mmolu) methylketalu 3-[2,4-dihydroxyfenyl]cyklohexanonu a 7,3 g (35,1 mmolu) (2-oktyl)methansulfonátu. Výtěžek činí 5,03 g (58 %).

IČ (chloroform):
1639 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
332 (M^+), 300, 289, 272 a 220.

PMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,87 (multiplet, methyl),
3,09 (multiplet, methinové seskupení),
3,36 (singlet, methoxyskupina),
4,20 (multiplet, methyl),
6,30 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,80 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(2-nonyloxy)-fenyl]cyklohexanonu

Tento produkt se získá v olejovité formě z 5,7 g (25,9 mmolu) methylketalu 3-[2,4-dihydroxyfenyl]cyklohexanonu a 7,9 g (35,5 mmolu) (2-nonyl)methansulfonátu. Výtěžek činí 5,23 g (59 %).

IČ (chloroform):
1634 a 1590 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
346 (M^+), 314, 220, 188 a 161.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,87 (multiplet, methyl),
3,10 (multiplet, methinové seskupení),
3,39 (singlet, methoxyskupina),
4,22 (multiplet, methinové seskupení),
6,36 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,80 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku).

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(2-/4-fenyl/butoxy)fenyl]cyklohexanonu

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,7 g (25,9 mmolu) methylketalu 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanonu a 8,0 g (35,0 mmolů) 2-[4-fenylbutyl]methansulfonátu. Výtěžek činí 5,1 g (56 %).

IČ (chloroform):
1639 a 1603 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
352 (M^+), 320, 220 a 188.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,29 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,07 (multiplet, methinové seskupení),
3,38 (singlet, methoxyskupina),
4,26 (multiplet, methinové seskupení),
6,30 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,80 (dublet, $J = 9$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,16 (singlet, fenyl).

Methylketal 3-[2-hydroxy-4-(2-/6-fenyl/hexyloxy)fenyl]cyklohexanonu

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,7 g (25,9 mmolu) methylketalu 3-(2,4-dihydroxyfenyl)cyklohexanonu a 9,0 g (35,5 mmolu) 2-(6-fenylhexyl)methansulfonátu. Výtěžek činí 5,3 g (54 %).

IČ (chloroform):
1634 a 1597 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
380,2342 (M^+ , $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_3$), 220,1088, 188,0986 a 177,0550.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,26 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
3,10 (multiplet, methinové seskupení),
3,40 (singlet, methoxyskupina),
4,22 (multiplet, methinové seskupení),
6,30 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,83 (dublet, $J = 9$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,18 (singlet, fenyl).

Příklad 3

3-[2-Hydroxy-4-(4-fenylbutyloxy)fenyl]-cyklohexanon

Směs 6,8 g (19,3 mmolu) methylketalu 3-[2-hydroxy-4-(4-fenylbutyloxy)fenyl]cyklohexanonu, 100 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a 60 ml dioxanu se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a vnese se do směsi 300 ml etheru a 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Etherický extrakt se promyje jednou 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a jednou 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olejovitý zbytek, který se čistí chromatografií na sloupci 400 g silikagelu za použití směsi stejných dílů etheru a cyklohexanu jako elučního činidla. Získá se 6,4 g (98 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,69 (multiplet, methylenová skupina benzylového zbytku),
3,90 (široký triplet, $J = 6$ Hz, $-\text{OCH}_2-$),
6,25 až 6,5 (multiplet, proton arylového zbytku),
6,82 (dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku) a
7,20 (singlet, proton fenylvého zbytku).

IČ (chloroform):
3571, 3333, 1718 (slabý pás), 1626 a 1595 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
388 (M^+), 320, 310, 295, 268 a 91.

Z příslušných ketalů, uvedených v příkladu 2, se analogickým způsobem připraví následující sloučeniny:

3-[4-(2-Heptyloxy)-2-hydroxyfenyl]-cyklohexanon

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 6,0 g (18,8 mmolu) odpovídajícího methylketalu. Výtěžek činí 4,7 g (82 %).

IČ (chloroform):
3636, 3390, 1724 (slabý pás), 1639 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):
304 (M^+), 206, 188, 171, 163 a 137.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,82 (multiplet, methyl),
1,25 (dublet, $J = 6$ Hz, methyl),
4,15 (multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci),

6,35 [dvojité dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,35 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku] a
 6,81 [dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku].

3-[4-(2-Oktyloxy)-2-hydroxyfenyl]-cyklohexanon

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,0 g (15,0 mmolů) odpovídajícího methylketalu. Výtěžek činí 4,1 g (85 %).

IČ (chloroform):

3636, 3378, 1721 (slabý pás), 1631 a 1595 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

318 (M^+), 206, 188, 178 a 163.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,84 [multiplet, methyl],
 4,20 [multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci],
 6,39 [dvojité dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,39 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku] a
 6,83 [dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku].

3-[4-(2-Nonyloxy)-2-hydroxyfenyl]-cyklohexanon

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,1 g (14,7 mmolů) odpovídajícího methylketalu. Výtěžek činí 4,35 g (89 %).

IČ (chloroform):

3584, 3367, 1709 (slabý pás), 1626 a 1587 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

332 (M^+), 206, 187 a 171.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

0,85 [multiplet, methyl],
 4,26 [multiplet, methinové seskupení v postranním řetězci],
 6,39 [dvojité dublet, $J = 9$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,39 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku] a

6,84 [dublet, $J = 8$ Hz, proton arylového zbytku].

3-[4-(2-/4-Fenyl/butyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanon

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,0 g (14,2 mmolů) odpovídajícího methylketalu. Výtěžek činí 3,8 g (79 %).

IČ (chloroform):

3636, 3425, 1724 (slabý pás), 1637 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

338 (M^+), 206, 188, 132, 117 a 91.

PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,19 a 1,27 [dublet, $J = 6$ Hz, methyl],
 3,02 [multiplet, methinové seskupení v hemiketalové formě],
 3,73 a 4,22 [multiplet, methinové seskupení],
 6,30 [dvojité dublet, $J = 8$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,30 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,81 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku] a
 7,18 [singlet, fenyl].

3-[4-(2-/6-Fenyl/hexyloxy)-2-hydroxyfenyl]cyklohexanon

Tento produkt se připraví v olejovité formě z 5,2 g (13,6 mmolů) odpovídajícího methylketalu. Výtěžek činí 4,45 g (89 %).

IČ (chloroform):

3636, 3390, 1718, 1637 a 1600 cm^{-1} .

Hmotnostní spektrum (m/e):

366 (M^+), 206, 188 a 91.

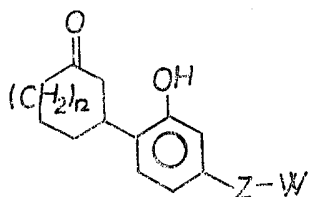
PMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,25 [dublet, $J = 6$ Hz, methyl],
 3,07 [multiplet, methinové seskupení],
 4,19 [multiplet, methinové seskupení],
 6,32 [dvojité dublet, $J = 9$ Hz a $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,32 [dublet, $J = 2$ Hz, proton arylového zbytku],
 6,78 [dublet, $J = 9$ Hz, proton arylového zbytku] a
 7,14 [singlet, fenyl].

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce

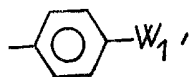


ve kterém

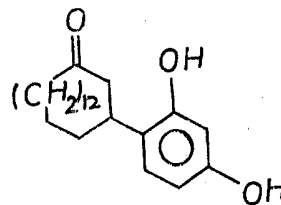
n má hodnotu 0, 1, 2 nebo 3,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku, a

W znamená atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce

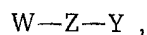


kde W₁ představuje atom vodíku, chloru nebo fluoru,



ve kterém

n má shora uvedený význam, převede na ketal s alkoholem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, tento ketal se alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



v němž

Y znamená atom chloru, atom bromu, me-syloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu a

Z a W mají shora uvedený význam, a na alkylovaný produkt se působí zředěnou kyselinou.