



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221989

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 49/623

(22) Přihlášeno 18 09 81
(21) (PV 1573-82)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 19 09 80
(189 402) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 06 85

(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-3-(substituovaných)fenyl]naftalen-2(1H)-onů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 4-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]naftalen-2(1H)-onů a 4-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]naftalen-2-olů a jejich derivátů a meziproduktů, 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 průjmům jsou popsány v belgických patentových spisech číslo 870 404 a 870 402, které oba byly uděleny 12. března 1979. Belgický patentový spis číslo 870 405 popisuje 3-[2-hydroxy-4-/substituované/fenol]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.

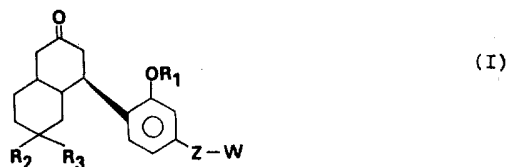
Americký patentový spis, zveřejněný 27. dubna 1971, číslo 3 576 887 popisuje řadu 1-/1'-hydroxy/alkyl-2-/o-hydroxyfenyl cyklohexanů, které mají vlastnosti potlačující centrální nervový systém.

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 arytmii.

V referátovém časopisu Chemical Abstracts 85, 176952f (1976) se odkazuje na četné 3-fenylcyklohexanony a 3-fenylalkylcyklohexanony jakožto meziprodukty pro přípravu 2-aminometyl-3-fenylcyklohexanonů a 2-aminometyl-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.

Současně podávaná přihláška vynálezu D. P. C. (Ph) 6 302 o názvu "Farmakologicky účinné 2-hydroxy-4-/substituované/fenylcykloalkany, jejich deriváty a jejich meziprodukty" popisuje 2-hydroxy-4-/substituované/fenylcykloalkany 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

R_1 atom vodíku, benzylovou skupinu nebo znamená skupinu R'_1 , kde R'_1 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinu $P/O//OH/2$ a její monosodné a disodné a draselné soli, skupinu vzorce $-CO/CH_2/2COOH$ a její sodné a draselné soli a skupinu obecného vzorce $-CO/CH_2/pNR_4R_5$

kde znamená

p nulu nebo celé číslo 1 až 4,

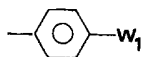
R_4 a R_5 vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázány vytvářejí pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh například kruh piperidinový, pyrrolový, pyrrololidinový, morfolinový a N-alkylpiperazinový s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R_2 atom vodíku,

R_3 atom vodíku, metylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxymetylovou skupinu, skupinu vzorce OR'_1 nebo skupinu vzorce $-CH_2OR'_1$ nebo

R_2 a R_3 vytvářejí dohromady oxoskupinu, metylénovou skupinu nebo alkylendioxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,

W atom vodíku, skupinu pyridylovou nebo skupinu obecného vzorce

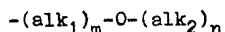


kde znamená

W_1 atom vodíku, atom chloru nebo fluoru,

příčemž v případě, kdy W znamená atom vodíku, znamená

- Z a) alkylenovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku nebo
b) skupinu obecného vzorce



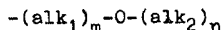
kde znamená

(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 uhlíku (alk_1) a (alk_2) je alespoň 3 a nejvýše 8 a alespoň jeden ze symbolů m a n znamená číslo 1.

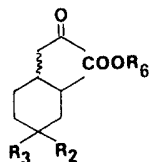
Vynález se rovněž týká způsobu přípravy farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I, které obsahují zásaditou skupinu. Typickými příklady jsou sloučeniny, kde W znamená skupinu pyridylovou a/nebo OR_1 znamená zásaditou esterovou skupinu.

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 metansulfonáty.

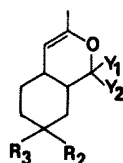
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami jsou účinné na centrální nervový systém a může se jich zvláště používat jakožto analgetických prostředků pro savce, včetně lidí a/nebo jako prostředků proti zvracení pro savce včetně lidí.

Sloučeniny obecného vzorce I mají asymetrické centrum v poloze 4, 4a a 8a a v poloze 6 a mohou mít přídavná asymetrická centra v substituentu -Z-W na fenylovém jádru. Výhodný je pro jejich kvantitativně větší biologickou aktivitu trans vztah v poloze 4 a 4a a 4a, 8a. V poloze 6 substituované sloučeniny obecného vzorce I mají biologickou účinnost bez zřetele na to, zda stereochemie v této poloze je axiální nebo equatoriální.

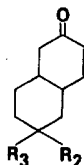
Vynález se kromě způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I také týká různých meziproduktů pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Tyto meziprodukty mají obecný vzorec II, III a IV



(II)



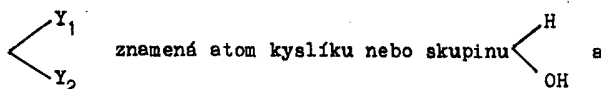
(III)



(IV)

kde znamená

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



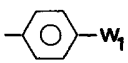
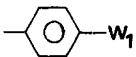
R_2 a R_3 mají shora uvedený význam.

Vynález se rovněž týká ketokyselin a ketoaldehydů obecného vzorce III, které se získají štěpením enolického laktonu 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 R_2 znamená atom vodíku, R_1 znamená atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu, R_3 znamená atom vodíku nebo hydroxymetylovou 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 skupina

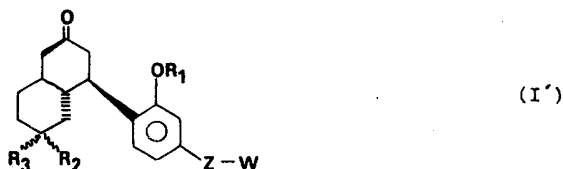
pokračování

Z	m	n	W
(alk ₁) _m -O-(alk ₂) _n přičemž (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

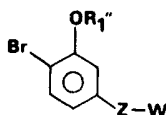
- R₁ a R₂ vždy atom vodíku,
 Z skupinu vzorce -C/CH₃/₂/CH₂/₆ a W atom vodíku,
 Z alkylenovou skupinu s 4 až 7 atomy uhlíku a W fenylovou skupinu,
 Z -O-alkylenovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a W atom vodíku,
 Z -O-alkylenovou skupinu s 4 až 5 atomy uhlíku a W fenylovou skupinu,
 A atom vodíku a B hydroxylovou skupinu (cis a trans formy),
 R₃ hydroxylovou skupinu nebo hydroxymetylovou skupinu.

Obzvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R₁, R₂, R₃, Z a W znamená skupiny charakterizované pro výhodné sloučeniny, popřípadě sloučeniny obecného vzorce I'



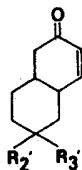
Kromě toho jsou výhodnými a přednostními meziprodukty obecného vzorce II, III a IV, vhodné pro přípravu výhodných sloučenin obecného vzorce I.

Způsobem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se podrobují je sloučenina obecného vzorce



kde R₁'' znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu, s výhodou znamená benzylovou skupinu a Z a W mají shora uvedený význam.

Grignardově reakcí se sloučeninou obecného vzorce



kde znamená

R₂' a R₃' vždy atom vodíku nebo spolu dohromady alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a popřípadě se provádí jedna nebo několik následujících reakcí

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

b) dekatalizuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 a R_3 znamenají dohromady alkylendioxy skupinu,

c) acyluje se sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 znamená atom vodíku.

Vhodnými chráničemi 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 chráničích skupin se uvádějí skupina metylová, etylová a s výhodou skupina benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, přičemž substituenty jsou například alkyllová 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. Éterové blokovací nebo chránič 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 polyfosforečná nebo trifluoroctová, aby se předešlo štěpení éterové vazby.

K odstranění éterových skupin, jako jsou metylová nebo etylová skupina, se může použít také jiných činidel, jako je například kyselina jodovodíková, pyridinhydrochlorid nebo pyridinhydrobromid nebo jako jsou lithium-n-alkylmerkaptidy v hexametylfosforemidu. Jestliže jsou chráničemi skupinami skupina benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, mohou se tyto chránič skupiny odstranit katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnými katalyzátory jsou paládium nebo platina a zvláště paládium nebo platina na uhlí. Nebo se mohou chránič skupiny odstranit solvolýzou za použití trifluoroctové kyseliny. Dalším způsobem odstranění benzylové chránič skupiny je zpracování n-butyllithiam v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě místnosti. Dimethyl-terc.-butylsilylová chránič skupina se odstraňuje mírnou hydrolýzou.

Přesná chemická struktura chránič skupiny nemá rozhodujícího významu při způsobu podle vynálezu, protože její význam je založen na její schopnosti shora uvedeného převádění. Volba a stanovení vhodné chránič skupiny je snadná pro pracovníky v oboru. Vhodnost a účinnost skupiny jakožto skupiny chránič hydroxylovou skupinu se stanoví použitím skupiny objasněné v uvedeném reakčním schématu. Má to však být skupina, která se snadno odstraňuje za generace hydroxylové skupiny. Za výhodné chránič skupiny se považují skupina metylová 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 soli jednocenné mědi, například chloridu, bromidu a jodidu měďného k promotování 1,4-adice, se vhodnou sloučeninou obecného vzorce IV.

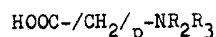
Vhodnými rozpouštědly, inertními za podmínek reakce, jsou cyklické a acyklické étery, jako jsou například tetrahydrofuran, dioxan a dimetyléteretylenglykol (diglyme). Grignardovo činidlo se připravuje o sobě známým způsobem, jako například udržováním na teplotě zpětného toku směsi jednoho molárního dílu 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 chráněna (sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 znamená chránič skupinu), a zbylé skupiny mají shora uvedený význam.

Chráněné sloučeniny obecného vzorce I se pak nechávají reagovat s vhodným činidlem k případnému odstranění chránicí skupiny. Benzylová skupina se zpravidla odstraňuje shora popsanými způsoby. Jestliže je chránicí skupinou alkylová skupina, jako metylová nebo etylová skupina, odstraňuje se shora uvedenými způsoby nebo například zpracováním pyridinhydrochloridem.

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.

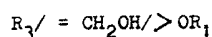
Estery sloučenin obecného vzorce I, kde je acylována pouze skupina OR_1 , se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde R_3 neznamená hydroxylovou nebo hydroxymetylovou skupinu, s vhodnou alkanooovou kyselinou nebo s kyselinou obecného vzorce



v přítomnosti kondenzačního prostředku, jako je dicyklohexylkarbodiimid, následovanou redukcí oxoskupiny na hydroxylovou skupinu. Nebo se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I s vhodným chloridem nebo anhydridem alkanooové kyseliny, jako je například acetylchlorid nebo acetanhydrid, v přítomnosti zásady, jako je pyridin. Monoacylový produkt se pak podrobuje dalším reakcím popřípadě, jako je redukce oxoskupiny na odpovídající alkoholovou skupinu.

Diestery sloučenin obecného vzorce I, kde OR_1 znamená hydroxylovou skupinu a R_3 neznamená hydroxylovou skupinu nebo hydroxymetylovou skupinu, se připraví acylací shora popsanými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je acylována toliko fenolická hydroxylová skupina, se získají redukcí borhydridem odpovídajícího ketonu obecného vzorce I, kde oxoskupina 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 odlišné.

Diestery sloučenin, ve kterých je OR_1 hydroxyskupina a R_3 znamená hydroxylovou skupinu nebo hydroxymetylovou 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:



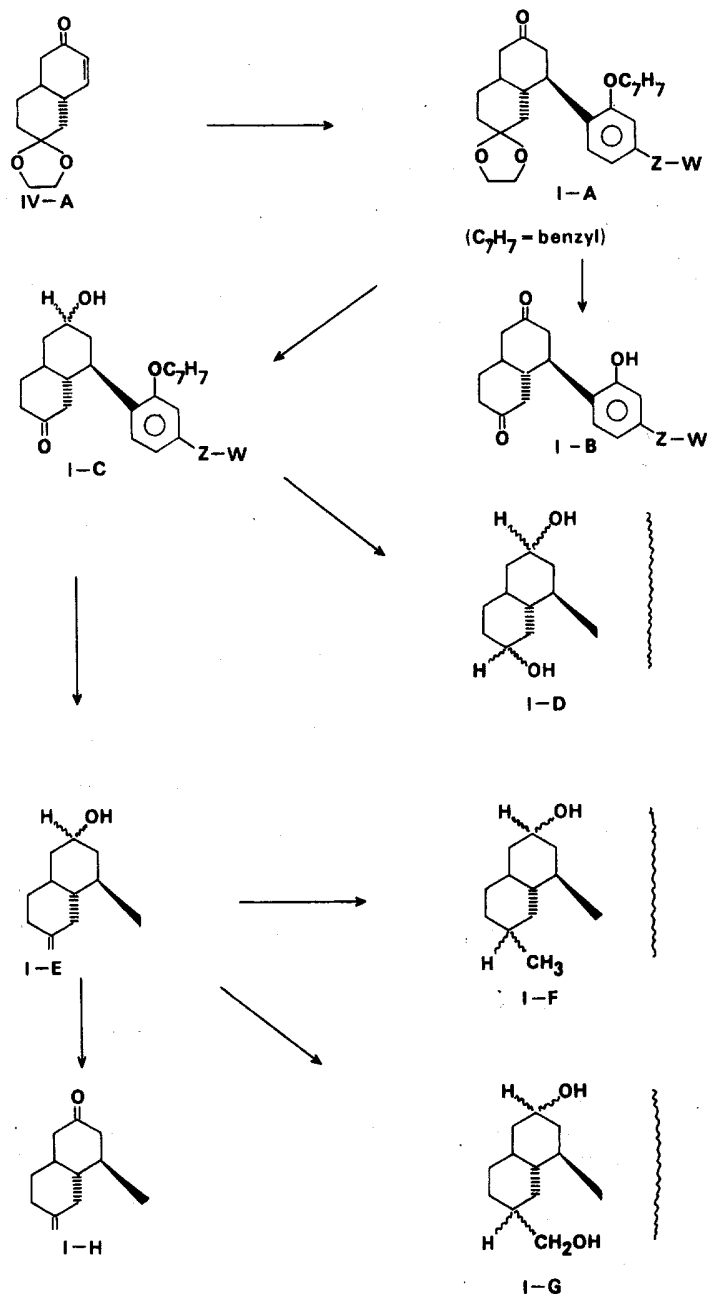
Toto pozorování umožňuje acylaci skupiny symbolu R_3 v přítomnosti skupiny symbolu OR_1 . Diestery sloučenin obecného vzorce I, kde každé OR_1 a R_3 znamená vždy alkanoyloxyskupinu se připravují acylací vhodné sloučeniny obecného vzorce I, kde OR_1 a R_3 znamenají vždy hydroxylovou skupinu. Oxoskupina se pak redukuje popřípadě borhydridem sděným. 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 znamená 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 znamená hydroxylovou skupinu. Redukce borhydridem $R_2 + R_3$ jakožto oxoskupiny poskytuje žádané diestery.

Acylace sloučenin obecného vzorce I, kde OR_1 znamená 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 metanol a získaná sůl se oddělí o sobě známými způsoby, jako je například odfiltrování, srážení přidáním nerozpouštědla, jako je éter, odpařením rozpouštědla. Jestliže sloučenina obecného vzorce I obsahuje více než jednu zásaditou skupinu, mohou se připravovat diadiční soli s kyselinami.

Ve shora uvedeném sledu se oxoskupina nebo alkylendioxy skupina 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 alkylendioxy skupinu na jiné významy symbolů R_2 a R_3 , jak ukázáno v reakčním sledu A.

Sled A



Oximy sloučenin obecného vzorce I, kde R_2 a R_3 znamenají dohromady jinou skupinu než oxoskupinu, se připravují reakcí takové sloučeniny s hydroxylaminohydrochloridem v roztoku systému metanol - 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 etylacetát.

Jestliže se použije O-metylhydroxylaminhydrochloridu místo hydroxylaminhydrochloridu, získá se reakcí O-metyloximový derivát. Jestliže se použije O-metylhydroxylaminu, 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 dvojitá trojnásobná 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 uváděno pro přípravu oximových derivátů.

Oxim a oximový derivát se pak redukuje katalyticky za použití například Raneyova niklu, paládiumu 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.

S výhodou se aminosloučeniny obecného vzorce I připravují kondenzací vhodné sloučeniny obecného vzorce I, a amoniou solí nižší alkanooxové kyseliny a následnou redukcí in situ vytvořeného iminu. Kromě amoniou solí nižší alkanooxové kyseliny se při tomto způsobu může také použít amoniou solí anorganických kyselin.

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

Při praktickém provádění se roztok ketonu v nižším alkanolu, jako například metanol, zpracovává amoniou solí alkanooxové kyseliny, jako je například octová kyselina, a ochlazená reakční směs se zpracovává redukčním prostředkem, jako je kyanoborhydrid sodíku. Reakce se nechává probíhat při teplotě místnosti po několik hodin a pak se provede hydrolyza a produkt se izoluje.

Jakkoliv je zapotřebí stechiometrických podílů ketonu a amoniumalkanoátu, je výhodné používat až desetnásobku amoniumalkanoátu k zajištění rychlého vytváření iminu. Je také výhodné provádět redukcí 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 paládium na uhlí. Při praktickém provádění se roztok vhodného ketonu v nižším alkanolu, jako je metanol nebo isopropanol, zpracovává amoniumalkanoátem, jako je amoniumacetát a 10% paládiem 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 desetnásobku amoniumalkanoátu k zajištění dokonalého proběhnutí reakce v rozumné době. Množství katalyzátoru se může měnit od 10 % do 50 %, vztaženo na hmotnost výchozího ketonu. Počáteční tlak vo-

díku 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 etylacetát, dietyléter, se vymyjí solankou s vodou, látka se vysuší a odpařením k suchu se získá produkt.

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 časopisu 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 časopisu 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 šterbinou 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 časopisu 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 myši 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, kterou se každé myši protáhne ocas. Válec se udržuje ve vzpřímené poloze a ocas se dokonale ponoří do vodní lázně o konstantní teplotě 56 °C. Koncovým bodem každé zkoušky je energické trnutí nebo šubnutí 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 až 6 hodin. Poslední měření se provádí za 24 hodin, pokud se stále ještě pozoruje účinnost na konci zkouškového dne.

Zkouška založená na stimulu zachycujícím chemické škodlivé podněty

Potlačení svíjení vyvolaného fenylbenzochinonem

Skupina pěti myši Curworth Farma 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 fenylbenzochinonu; 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 fenylbenzochinonu. 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 tišících bolesti/*, Deutsch. Med. Wschr., 55, str. 731 až 732, 1929, se používá ke zjištění vlivu zkoušené účinné látky na agresivní odezvu vyvolanou sevřením ocasu. Při této zkoušce se používají 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 na 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 časopisu *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 zapůl hodiny, za 2, 4 a 24 hodin po ošetření zkoušenou účinnou látkou.

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

Procento maximálního možného účinku se vypočítává ze vztahu:

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

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.

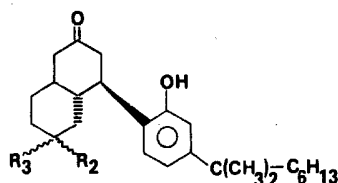
Lékař určuje dávky, které jsou nejvhodnější pro jednotlivé pacienty a řídí se jeho věkem, hmotností a odezvou a způsobem podání. Obecně je však počáteční analgetická dávka pro dospělé přibližně 0,1 až přibližně 750 mg na den v jedné nebo v rozdělených dávkách. V mnoha případech není nutné překračovat 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 dávkám 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 využít 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, pojidla a 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 R₁ 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 1

Analgetická účinnost - $MM\bar{U}_{50}$, 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	---H	3,22	6,9
---H/C/	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	0,054	0,22
---H	◀OH	◀H	---CH ₂ OH	2,81	6,8
---H	◀OH	-O-		1,44	5,6
---H	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	0,018	0,06
---H	◀OH	---H	◀CH ₂ OH	1,58	10,0

/C/ analgetická účinnost při orálním podání:

PhCh = 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 časopisu Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 160, str. 437 až 440, 1979.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravované 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. Pro 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 dávku pro každého pacienta, která 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 dávkám 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 L1, 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 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 0,1 až 100 mg účinné látky.

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

P ř í k l a d 1

3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-naftalen-2-/1H/on

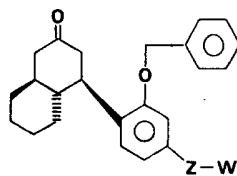
Roztok 5,30 g (13,4 mmolu) 1-brom-2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/benzenu v 27 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidává do 641 mg (26,7 mmolu) kovového hořčíku. Po 5 minutách počáteční periody se rychlost přidávání upraví tak, aby se právě udržovala teplota zpětného toku. Reakční směs se míchá 30 minut a dále za ochlazování na teplotu 25 °C. Ochladí se pak na teplotu -15 °C a přidá se 127 mg (0,668 mmolu) jodidu měďného. Vzniklá směs se míchá po dobu 5 minut a pak se v průběhu 10 minut přidává roztok 1,8 g (12,2 mmolu) trans-4a,5,6,7,8,8a-hexahydronaftalen-2-/1H/-onu v 10 ml tetrahydrofuranu. V polovině přidávání naftalenonu se přidá dalších 127 mg (0,668 mmolu) jodidu měďného. Reakční směs se míchá 5 minut i dále a pak se přidá do 250 ml studeného, nasyceného roztoku chloridu amonného a 250 ml éteru. Éterový extrakt zchlazené reakční směsi se promyje jednou 250 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se na olej. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 150 g silikagelu eluovaného 10 ml podíly 15% éter - petroleuméter, čímž se získá 3,45 g (62 % teorie) žádané sloučeniny ve formě oleje.

IČ (CHCl₃): 1 724, 1 626 a 1 582 cm⁻¹

MS (m/s): 460 (M⁺), 440, 369, 375, 363, 351 a 91

PMR (CDCl₃): delta 0,88 (m, koncový metyl), 1,28 (s, gem dimetyl), 5,12 (s, benzylový metylén), 6,90 (dd, =J= 8 a 2Hz, ArH), 6,90 (d, J=2Hz, ArH), 7,12 (d, J=8Hz, ArH) a 7,42 (s, PhH).

Podobným způsobem se připraví následující sloučeniny použitím ekvivalentních množství 1-brom-2-benzyloxy-4-/substituovaných/benzenu místo 1-brom-2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/benzenu.



Z	W	Z	W
C/CH ₃ /2/CH ₂ /4	H	O/CH ₂ /7	H
/CH ₂ /8	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /9	H
C/CH ₃ /2/CH ₂ /6	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /5	H
/CH ₂ /7	H	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /5	H
C/CH ₃ /2/CH ₂ /8	H	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /7	H
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ //CH ₂ /5	H	O/CH ₂ /2C/CH ₃ /2/CH ₂ /2	H
/CH ₂ /11	H	O/CH ₂ /4	C ₆ H ₅
/CH ₂ /3	C ₆ H ₅	O/CH ₂ /6	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /5	C ₆ H ₅	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /3	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅	OCH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅	O/CH ₂ /4	4F-C ₆ H ₄
/CH ₂ /8	C ₆ H ₅	OCH/CH ₃ //CH ₂ /3	4F-C ₆ H ₄
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-FC ₆ H ₄	OCH/CH ₃ //CH ₂ /5	4F-C ₆ H ₄
CH/C ₂ H ₅ //CH ₂ /4	4-FC ₆ H ₄	O/CH ₂ /7	4Cl-C ₆ H ₄
CH/O ₂ H ₅ //CH ₂ /2	4-ClC ₆ H ₄	OCH/C ₂ H ₅ //CH ₂ /3	4Cl-C ₆ H ₄
CH ₂ /5	H	O/CH ₂ /3	C ₆ H ₅
/CH ₂ /13	H	O/CH ₂ /8	4-FC ₆ H ₄
O/CH ₂ /5	H	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /5	4-ClC ₆ H ₄
O/CH/CH ₃ /CH ₂	C ₆ H ₅	O/CH ₂ /13	H
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-ClC ₆ H ₄	/CH ₂ /4OCH ₂	C ₆ H ₅
/CH ₂ /4	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-pyridyl	CH/CH ₃ //CH ₂ /2 ⁰	C ₆ H ₅
CH/C ₂ H ₅ /CH ₂	4-pyridyl	CH/CH ₃ //CH ₂ /5 ⁰	C ₆ H ₅
/CH ₂ /7	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	4-FC ₆ H ₄
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ /CH ₂	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	4-ClC ₆ H ₄
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ /CH ₂	3-pyridyl	/CH ₂ /3OCH/CH ₃ /	2-pyridyl
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	2-pyridyl	/CH ₂ /4 ⁰	4-pyridyl
/CH ₂ /3O/CH ₂ /4	H	/CH ₂ /3O/CH ₂ /4	4-pyridyl
/CH ₂ /O/CH ₂ /7	H	CH ₂ CH/CH ₃ /O/CH ₂ /2	4-pyridyl
C/CH ₃ /2/CH ₂ /2 ⁰ /CH ₂ /2	H	O/CH ₂ /5	3-pyridyl
/CH ₂ /7 ⁰	H	O/CH ₂ /7	2-pyridyl
/CH ₂ /11 ⁰	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /3	2-pyridyl
CH/CH ₃ //CH ₂ /6 ⁰	H	CH ₂ O/CH ₂ /5	C ₆ H ₅

Pokračování tabulky

Z	W	Z	W
CH/CH ₃ /CH ₂ O/CH ₂ /4 /CH ₂ /3OCH/CH ₃ /	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₅	CH/CH ₃ /CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O/CH ₂ /5	4-ClC ₆ H ₄ 4-FC ₆ H ₄

P ř í k l a d 2

3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[4-/1,1-dimetylheptyl/-2-hydroxyfenyl]-naftalen-2-/1H/-on

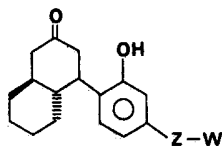
1,00 g (2,18 mmolu) 3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]naftalen-2-/1H/-onu a 300 mg 5% paládía (uhlí), 50 % vody v 15 ml etanolu se míchá v prostředí vodíku po dobu jedné hodiny. Reakční směs se zfiltruje přes křemelinu s etylacetátem a filtrát se odpaří na olej. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 40 g silikagelu, eluuje se v 10 ml podílech systémem 2:1 pentan-éter, čímž se získá 606 mg (76 % teorie) žádané sloučeniny ve formě oleje.

IČ /CHCl₃/: 3 571, 3 333, 1 712, 1 625 a 1 578 cm⁻¹.

MS (m/e): 370 /M⁺/, 352, 285 a 273.

PMR (CDCl₃): delta 0,82 (koncový metyl), 1,22 (s, gem dimetyl), 5,45 (s, OH), 6,8 (m, ArH) a 7,03 (d, J=8Hz, ArH).

Shora uvedeným způsobem se ostatní sloučeniny podle příkladu 1 redukují, čímž se získají odpovídající sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I, kde Z a W mají význam uvedený v příkladu 1.



P ř í k l a d 3

3,4-alfa-4a-beta-5,8,8a-alfa-Hexahydro-4-beta-[2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-naftalen-2-/1H/,6-/7H/-dion-6-etylénketal

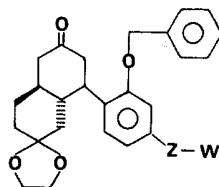
Za použití způsobu popsaného v příkladu 1 se nechávají dohromady reagovat 23,3 g (60 mmolu) 1-brom-2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/benzenu a 10,0 g (48,1 mmolu/ trans-4a,5,8,8a-tetrahydronaftalen-2-/1H/-6-/7H/dion-6-etylénketalu, čímž se získá 9,94 g (40 % teorie) žádané sloučeniny ve formě oleje.

IČ /CHCl₃/: 1 712, 1 613 a 1 575 cm⁻¹.

HRMS (m/e): 518,3390 (M⁺, vypočteno pro C₃₄H₄₆O₄: 518,3392), 433, 273, 243, 153, 140 a 91.

PMR (CDCl_3): δ 0,82 (m, koncový metyl), 1,23 (s, gem dimetyl), 3,83 (bs, etylén-ketal), 5,05 (s, benzylétermetylén), 6,84 (d, $J=2\text{Hz}$, ArH), 6,84 (dd, $J=8$ a 2Hz , ArH), 7,08 (d, $J=8\text{Hz}$, ArH) a 7,37 (s, PhH).

Podobným způsobem avšak za použití vhodného 1-brom-2-benzyloxy-4-/substituovaného/benzenu místo 1-brom-2-benzyloxy-4-/1,1-dimetylheptyl/benzenu se získají tyto sloučeniny:



Z	W	Z	W
C/CH ₃ /2/CH ₂ /4	H	O/CH ₂ /7	H
/CH ₂ /8	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /9	H
C/CH ₃ /2/CH ₂ /6	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /5	H
/CH ₂ /7	H	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /5	H
C/CH ₃ /2/CH ₂ /8	H	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /7	H
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ //CH ₂ /5	H	O/CH ₂ /2C/CH ₃ /2/CH ₂ /2	H
/CH ₂ /11	H	O/CH ₂ /4	C ₆ H ₅
/CH ₂ /4	C ₆ H ₅	O/CH ₂ /6	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /5	C ₆ H ₅	OC/CH ₃ /2/CH ₂ /3	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅	OCH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ //CH ₂ /3	C ₆ H ₅	O/CH ₂ /4	4F-C ₆ H ₄
/CH ₂ /7	C ₆ H ₅	OCH/CH ₃ //CH ₂ /	4F-C ₆ H ₄
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-FC ₆ H ₄	OCH/CH ₂ //CH ₂ /6	4F-C ₆ H ₄
CH/C ₂ H ₅ //CH ₂ /4	4-FC ₆ H ₄	O/CH ₂ /8	4Cl-C ₆ H ₄
CH/C ₂ H ₅ //CH ₂ /2	4-ClC ₆ H ₄	OCH/C ₂ H ₅ //CH ₂ /3	4Cl-C ₆ H ₄
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-ClC ₆ H ₄	/CH ₂ /4OCH ₂	C ₆ H ₅
/CH ₂ /4	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	C ₆ H ₅
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	4-pyridyl	CH/CH ₃ //CH ₂ /2 ⁰	C ₆ H ₅
CH/C ₂ H ₅ /CH ₂	4-pyridyl	CH/CH ₃ //CH ₂ /5 ⁰	C ₆ H ₅
/CH ₂ /7	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	4-FC ₆ H ₄
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ /CH ₂	4-pyridyl	/CH ₂ /6 ⁰	4-ClC ₆ H ₄
CH/CH ₃ /CH/CH ₃ /CH ₂	3-pyridyl	/CH ₂ /3OCH/CH ₃ /	2-pyridyl
CH/CH ₃ //CH ₂ /3	2-pyridyl	/CH ₂ /4 ⁰	4-pyridyl
/CH ₂ /3O/CH ₂ /4	H	/CH ₂ /3/CH ₂ /4	4-pyridyl
/CH ₂ /O/CH ₂ /7	H	CH ₂ CH/CH ₃ /O/CH ₂ /2	4-pyridyl
C/CH ₃ /2/CH ₂ /2O/CH ₂ /2	H	O/CH ₂ /5	3-pyridyl
/CH ₂ /7 ⁰	H	O/CH ₂ /7	2-pyridyl
/CH ₂ /11 ⁰	H	OCH/CH ₃ //CH ₂ /3	2-pyridyl
CH/CH ₃ //CH ₂ /6 ⁰	H	CH ₂ O/CH ₂ /5	C ₆ H ₅

pokračování tabulky

Z	W	Z	W
CH/CH ₃ /CH ₂ O/CH ₂ /4	C ₆ H ₅	CH/CH ₃ /CH ₂ OCH ₂	4-ClC ₆ H ₄
/CH ₂ /3OCH/CH ₃ /	C ₆ H ₅	CH ₂ O/CH ₂ /5	4-FC ₆ H ₄
/CH ₂ /5O	H	/CH ₂ /3O	C ₆ H ₅
/CH ₂ /9O/CH ₂ /4	H	/CH ₂ /3O/CH ₂ /5	C ₆ H ₅

P ř í k l a d 4

3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-Oktahydro-4-beta-[2-acetoxy-4-/1,1-dimetylheptyl/fenyl]-naftalen-2-/1H/-on

2,0 g 3,4-alfa-4a-beta-5,6,7,8,8a-alfa-oktahydro-4-beta-[4-/1,1-dimetylheptyl/2-hydrofenyl]naftalen-2-/1H/-onu v 10 ml pyridinu se zpracovává při teplotě 10 °C 10 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 chlorovodíkovou kyselinou. Okyselená směs se extrahuje etylacetátem (dvakrát vždy 100 ml etylacetátu), extrakty se spojí, promyjí se solankou a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá žádaná sloučenina ve formě oleje.

Jestliže se nahradí acetanhydrid anhydridem kyseliny propionové, máselné nebo valerové, získají se odpovídající alkanoylové deriváty.

Redukcí borhydridem sodným 2-oxo-skupiny způsobem popsaným v příkladu 2 se získají isomerní směsi odpovídajících 2-hydroxyderivátů.

P ř í p r a v a A

Metyl-3-benzyloxybenzoát

Směs 1 564 g (10,2 molu) metyl-3-hydroxybenzoátu, 1 407,6 g (10,2 molu) uhličitanu draselného a 1 285,2 g (10,2 molu) benzylchloridu v 5 litrech acetonu se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 22 hodin. Reakční směs se pak ochladí, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se překrystaluje v malém objemu pentanu, čímž se získá ve kvantitativním výtěžku žádaná sloučenina metyl-3-benzyloxybenzoát.

Teplota tání : 74 až 77 °C (pentan)

IČ (CHCl₃): 1 724, 1 587, 1 486 a 1 449 cm⁻¹.

MS (m/e): 242 /M⁺/, 211 a 91.

PMR (CDCl₃): delta 3,95 (s, metyl), 5,10 (s, metylén), 7,2 (m, ArH), 7,35 (m, PhH) a 7,65 (m, ArH).

Analýza pro C₁₅H₁₄O₃

vypočteno: 74,38 % C, 5,78 % H,
nalezeno: 74,58 % C, 6,09 % H.

P ř í p r a v a B

3-Benzyl oxybenzen-2-propanol

Do roztoku o teplotě 0 °C 2,2 molů metylmagnesiumjodidu v 1,5 litrech éteru se přidá roztok 200 g (1,06 molu) metyl-3-benzyl oxybenzoátu v 500 ml éteru a 500 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu tří hodin a pak se přidá do 1,5 litru ledově chladného nasyceného roztoku chloridu amonného a 2 litrů éteru. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Překrystalováním surového oleje z petroleuméteru se získá 186 g (93 % teorie) žádané sloučeniny 3-benzyl oxybenzen-2-propanolu.

Teplota tání : 42 až 48 °C. (petroleuméter).

IČ (CHCl₃): 3 509, 333, 1 587, 1 570, 1 475 a 1 443 cm⁻¹.

MS (m/e): 242 /M⁺/, 225 a 91.

PMR (CDCl₃): delta 1,85 (s, gem dimetyl), 2,05 (s, OH), 5,1 (s, benzylický metylén), 7,2 (m, ArH) a 7,45 (bs, PhH).

P ř í p r a v a C

2-/3-Benzyl oxyfenyl/-chlorpropan

Směs 200 g (0,826 molu) 3-benzyl oxybenzen-2-propanolu v 50 ml hexanu a 1 litr koncentrované chlorovodíkové kyseliny se protřepává po dobu 15 minut v dělicí nálevce o obsahu 2 litry. Organická vrstva se odstraní a promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Neutralizovaný organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se v kvantitativním výtěžku získá žádaná sloučenina 2-/3-benzyl oxyfenyl/-2-chlorpropan ve formě oleje.

PMR (CDCl₃): delta 1,98 (s, gem dimetyl), 5,03 (s, benzylický metylén), 6,8 až 7,7 (m, ArH) a 7,38 (bs, PhH).

2-/3-Benzyl oxyfenyl/-2-brompropan

Podobným způsobem poskytuje 5,0 g (20,6 mmolu) 3-benzyl oxybenzen-2-propanolu a 200 ml 35% bromovodíkové kyseliny ve kvantitativním výtěžku žádanou sloučeninu 2-/3-benzyl oxyfenyl/-2-brompropan ve formě oleje.

PMR (CDCl₃): delta 2,14 (s, gem dimetyl), 5,00 (s, benzylický metylén), 6,6 až 7,5 (m, ArH) a 7,33 (bs, PhH).

P ř í p r a v a D

1-Benzyl oxy-3-/1,1-dimetylheptyl/benzen

Do směsi o teplotě 0 °C 10,1 mmolu n-hexylmagnesiumbromidu v 5 ml hexanu se přidá po kapkách roztok 2,0 g (7,69 mmolu) 2-/3-benzyl oxyfenyl/-2-chlorpropanu ve 14 ml hexanu. Reakční směs se míchá ještě po dobu 5 minut a pak se vnese do 500 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a 300 ml éteru. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Surový olej se čistí sloupcovou chromatografií na 150 g silikagelu. eluuje se hexanem, čímž se získá 841 mg (35 % teorie) žádané sloučeniny 1-benzyl oxy-3-/1,1-dimetylheptyl/benzen ve formě oleje.

IČ /CHCl₃): 1 600, 1 575, 1 481, 1 471 a 1 447 cm⁻¹.

MS (m/e): 310 (M^+), 225 a 91.

PMR ($CDCl_3$): delta 0,84 (koncový metyl), 1,28 (s, gem dimetyl), 5,04 (s, benzylický metylén), 6,7 až 7,6 (m, ArH), a 7,42 (bs, PhH).

P ř í p r a v a E

2-Benzylloxy-1-brom-4-/1,1-dimetylheptyl/benzen

Do roztoku o teplotě $-78^\circ C$ 42,6 g (0,134 molu) 1-benzylloxy-3-/1,1-dimetylheptyl/benzenu a 12,2 g (0,200 molu) terc.-butylaminu v 300 ml dichlormetanu se přidá roztok 27,2 g (0,151 molu) bromu ve 100 ml dichlormetanu. Reakční směs se pak nechá ohřát na teplotu $25^\circ C$ a vnese se do 500 ml nasyceného roztoku siřičitanu sodného a 500 ml éteru. Organický extrakt se promyje dvěma 500 ml podíly nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za vzniku oleje. Surový produkt se čistí sloupcovou chromatografií na 500 g silikagelu a eluuje se 10% systémem éter - hexan, čímž se získá 41,9 g (80 % teorie) žádané sloučeniny 2-benzylloxy-1-brom-4-/1,1-dimetylheptyl/benzen ve formě oleje.

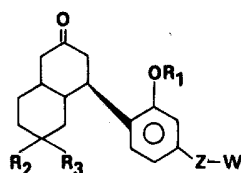
IČ ($CHCl_3$): 1 587, 1 570 a 1 481 cm^{-1} .

MS (m/e): 390, 388 M^+ , 309, 299 a 91.

PMR ($CDCl_3$): delta 0,80 (m, koncový metyl), 1,20 (s, gem, dimetyl), 5,05 (s, benzylický metylén), 6,8 (m, ArH) a 7,35 (m, ArH a PhH).

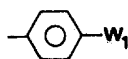
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 4-[2-hydroxy-4-/substituovaných/fenyl]naftalen-2-/1H/-onů obecného vzorce I



kde znamená

- R_1 atom vodíku, benzylovou skupinu nebo skupinu R'_1 , přičemž R'_1 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo mandloylovou skupinu,
 R_2 atom vodíku,
 R_3 atom vodíku, metylovou skupinu, hydroxyskupinu, hydroxymetylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-OR'_1$ nebo $-CH_2OR'_1$, nebo
 R_2 a R_3 vytvářejí dohromady oxoskupinu nebo alkylendioxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku,
 W atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce

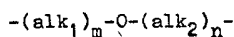


kde znamená

- W_1 atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, přičemž v případě, kdy W znamená atom vodíku, znamená
 Z alkylénovou skupinu s 5 až 13 atomy uhlíku

nebo

skupinu obecného vzorce



kde znamená

(alk₁) a (alk₂) alkylenovou skupinu s 1 až 13 atomy uhlíku

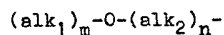
m a n nulu nebo číslo 1

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 neznámá atom vodíku, znamená

Z alkylenovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku

nebo

skupinu obecného vzorce



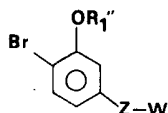
kde znamená

(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,

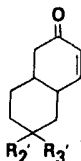
vyznačený tím, že se podrobuje sloučenina obecného vzorce



kde

R₁'' znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu, s výhodou znamená benzylovou skupinu a Z a W mají shora uvedený význam,

Grignardově reakci se sloučeninou obecného vzorce



kde znamená

R₂' a R₃' vždy atom vodíku nebo spolu dohromady alkylendioxy skupinu s 2 až 4 atomy uhlíku a popřípadě se provádí jedna nebo několik následujících reakcí jestliže ve sloučenině obecného vzorce I znamená R₁ benzylovou skupinu, nahrazuje se tato benzylová skupina atomem vodíku, dekatalizuje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₃ znamenají dohromady alkylendioxy skupinu, acyluje se sloučenina obecného vzorce I, kde R₁ znamená atom vodíku.

