

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241459
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 17 05 77

(21) [PV 3227-77]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 05 76
(687332) a od 15 03 77 (777928)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 221/12

(72)

Autor vynálezu

JOHNSON MICHAEL ROSS; GALES FERRY, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

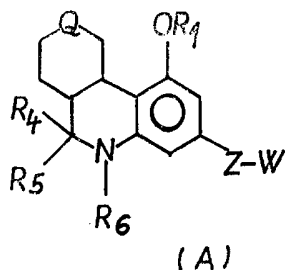
PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby nových benzo[c]chinolinů

1

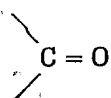
Vynález se týká způsobu výroby nových benzo[c]chinolinů, zejména 1,9-dihydroxy-oktahydrobenzo[c]chinolinů a 1-hydroxyhexahydrobenzo[c]chinolin-9(8H)-onů, které jsou užitečné jako činidla působící na centrální nervový systém, zvláště pak jako analgetika a trankvilizační činidla, jako hypotensiva u savců (včetně lidí), jako činidla k léčbě glaukomu a jeho diuretika.

Shora uvedenými produkty jsou sloučeny odpovídající obecnému vzorci A



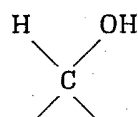
ve kterém

Q znamená skupinu



2

nebo



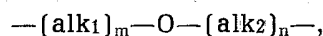
R₁ představuje atom vodíku, acetylovou skupinu nebo piperidinobutyrylovou skupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $-(CH_2)_z-C_6H_5$, kde z je číslo o hodnotě 1 až 4,

R₅ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R₆ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, acetylovou skupinu nebo isobutyrylovou skupinu,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek



kde alk₂ a alk₁ jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vždy alkylovou skupinu s nejvýše 9 atomy uhlíku a m a n nezávisle na sobě mají vždy hodnotu 0 nebo 1, a

W znamená atom vodíku nebo fenyllovou

skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Tyto sloučeniny, jakož i výchozí látky pro jejich přípravu a příslušné meziproducty lze rovněž znázornit níže uvedenými obecnými vzorci I, II, III, V, VI a VII.

Alternativní nomenklatura pro sloučeniny popsané v tomto textu spočívá v nahrazení základu „benzo[c]chinolin“ základem „fenanthridin“. Tak je možno d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-1-acetoxy-9β-hydroxy-6β-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxo)benzo[c]chinolin označit jako d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-1-acetoxy-9β-hydroxy-6β-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxo)fenanthridin.

Přestože je běžně dostupná široká paleta analgetických činidel, pokračuje stále hledání nových a lepších činidel tohoto typu, která by bylo možno použít k tišení bolesti nejrozmanitějšího původu a jejichž použití by bylo provázeno minimálními vedlejšími účinky. Nejčastěji používaná látka, kterou je aspirin, je prakticky bezcenná pro tlumení prudkých bolestí a je známo, že vyvolává různé nežádoucí vedlejší účinky. Jiná, účinnější analgetika, jako d-propoxyfen, kodein a morfin, vyvolávají návyk. Je tedy evidentní potřeba lepších a silnějších analgeticky účinných činidel.

Analgetické vlastností 9-nor-9β-hydroxyhexahydrokannabinolu a jiných látek kannabinoidní struktury, jako Δ⁸-tetrahydrokannabinolu a jeho primárního metabolitu, jímž je 11-hydroxy-Δ⁸-tetrahydrokannabinol, popsali Wilson a May, Absts. Papers, Am. Chem. Soc., 168, Meet., MEDI 11 (1974), J. Med. Chem. 17, 475—476 (1974) a J. Med. Chem. 18, 700—703 (1975).

V amerických patentových spisech číslo 3 507 885 a 3 636 058 jsou popsány různé 1-hydroxy-3-alkyl-6H-dibenzo[b,d]pyrany nesoucí v poloze 9 substituenty, jako je oxoskupina, hydrokarbylová skupina, hydroxylová skupina, atom chloru, hydrokarbildenová skupina, a jejich meziproducty.

V americkém patentovém spisu č. 3 649 650 je popsána série derivátů tetrahydro-6,6,9-trialkyl-6H-dibenzo[b,d]pyranu nesoucích v poloze 1 ω-dialkylaminoalkoxylovou skupinu, které jsou účinné jako psychoterapeutická činidla.

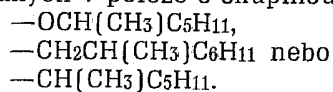
V DOS č. 2 451 934 jsou popsány 1,9-dihydroxyhexahydrodibenzo[b,d]pyrany a určité 1-acylderiváty těchto látek nesoucí v poloze 3 alkylovou nebo alkylenovou skupinu, které jsou účinné jako hypotensiva, psychotropní, sedativní a analgetická činidla. Výchozí hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-ony, používané pro přípravu shora uvedených sloučenin, pro které je uváděna stejná upotřebitelnost jako pro odpovídající 9-hydroxysloučeniny, jsou popsány v DOS č. 2 451 932 (07. 05. 75).

Americký patentový spis č. 3 856 821 popisuje sérii 3-alkoxysubstituovaných dibenzo[b,d]pyranů vykazujících antiartri-

tickou účinnost, protizánětlivou účinnost a účinnost na centrální nervový systém.

Bergel a spol., J. Chem. Soc., 286 — 287 (1943) zkoumali náhradu pentylové skupiny v poloze 3 7,8,9,10-tetrahydro-3-pentyl-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-olu různými alkoxykupinami (butoxykupinou, pentyloxykupinou, hexyloxykupinou a oktyloxykupinou) a zjistili, že tato náhrada má za následek ztrátu biologického účinku. Tito autoři uvedli, že hexyloxyderivát vykazuje nepatrný účinek hašišového typu v dávkách 10 až 20 mg/kg. Zbývající ethery pak byly v dávkách do 20 mg/kg neúčinné.

V novější studii provedli Loes a spol., J. Med. Chem., 16, 1200 — 1206 (1973) srovnání 7,8,9,10-tetrahydro-3-subst.-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-olů substituovaných v poloze 3 skupinou



Sloučenina obsahující postranní etherový řetězec měla na centrální nervovou soustavu o 50 % nižší účinek než odpovídající sloučenina, ve které je alkylový postranní řetězec napojen přímo na aromatické jádro (tedy ne přes atom kyslíku) a pětikrát vyšší účinnost než sloučenina, v níž je atom kyslíku nahrazen methylenovou skupinou.

Hoops a spol., J. Org. Chem., 33, 2995 až 2996 (1968) popsali přípravu 5-azaanalogu Δ^{6a(10a)}-tetrahydrokannabinolu, který je v této práci popsán jako 7,8,9,10-tetrahydro-1-hydroxy-5,6,6,9-tetramethyl-3-n-pentyl-fenanthridin, neudávají však pro tuto látku žádné použití. V knize „Psychomimetic Drugs“ (ed. Efron, Raven Press, New York, 1970) uvádí Beil na str. 336, že tato sloučenina je, pokud jde o farmakologii zvířat, zcela inertní.

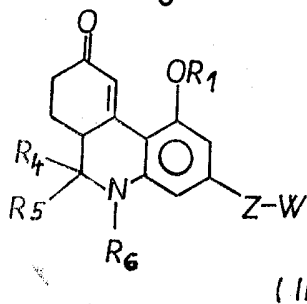
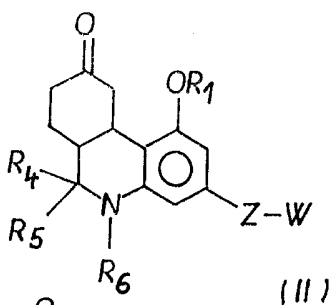
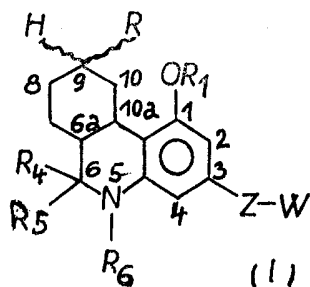
Hardman a spol., Proc. West. Pharmacol. Soc., 14, 14 — 20 (1971) se zmiňují o určité farmakologické účinnosti 7,8,9,10-tetrahydro-1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-3-n-pentylfenanthridinu [5-aza-Δ^{6a(10a)}-tetrahydrokannabinolu].

V knize „Marijuana“ (vyd. Mechoulam, Academic Press, New York, 1973) uvádějí Mechoulam a Edery na str. 127, že větší strukturní změny v molekule tetrahydrokannabinolu mají pravděpodobně za následek hluboký pokles analgetické účinnosti.

Paton v Annual Review of Pharmacology, 15, 192 (1975) uvádí zobecnění vztahů mezi strukturou a účinností různých látek kannabinoidního typu. Pro účinnost látky kannabinoidního typu má rozhodující význam přítomnost geminálního dimethylu v pyranovém kruhu, přičemž náhrada dusíku v pyranovém kruhu kyslíkem má za následek ztrátu účinnosti.

Nyní bylo zjištěno, že určité benzo[c]chinoliny, jmenovitě 1,9-dihydroxyoktahydro-6H-benzo[c]chinoliny níže uvedeného obecného vzorce I a 1-hydroxyhexahydro-6-ben-

zo[c]chinolin-9(8H)-ony níže uvedeného obecného vzorce II jsou užitečné jako látky ovlivňující centrální nervový systém, zejména jako analgetika a trankvilizační činidla, jako hypotenzivní činidla, která nejsou narkotického charakteru a nehrozí u nich nebezpečí návyku, a především jako činidla k léčbě glaukomu a jako diuretika. Vynález rovněž popisuje různé deriváty těchto sloučenin, použitelné jako dávkovací formy, a meziprodukty pro jejich přípravu. Výše zmíněné sloučeniny a jejich deriváty odpovídají obecným vzorcům I a II, uvedeným dále. Sloučeniny obecného vzorce III jsou prekursory sloučenin obecných vzorců II a I.

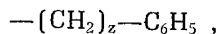


V těchto obecných vzorcích

R znamená hydroxylovou skupinu, alkanoyloxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxymethylovou skupinu,

R₁ představuje atom vodíku, acetylovou nebo piperidinobutyrylovou skupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



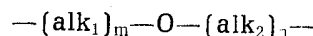
kde

z je číslo o hodnotě 1 až 4,

R₅ představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₆ znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu se 2 nebo 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce



kde

alk₁ a alk₂ znamenají nezávisle na sobě vždy alkylenovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku s tím, že součet uhlíkových atomů ve zbytcích alk₁ a alk₂ není větší než 9, a

m a n mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1, a

W znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu.

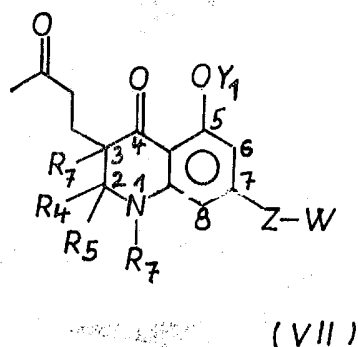
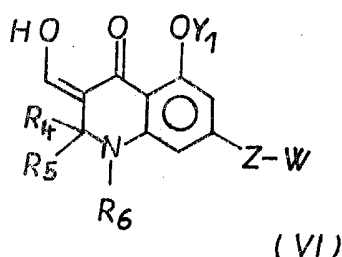
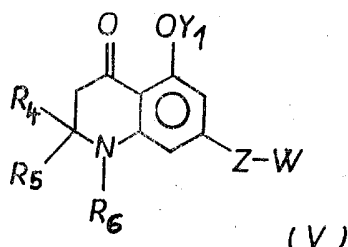
Vlastním předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce A redukci sloučenin obecného vzorce III.

Vynález rovněž zahrnuje způsob výroby farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin obecných vzorců I a II s kyselinami. Jako reprezentativní příklady těchto solí je možno uvést soli s minerálními kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty a fosfáty, a soli s organickými kyselinami, jako citráty, acetáty, sulfosalicyláty, tartráty, glykoláty, malonáty, maleáty, fumaráty, soli s kyselinou jablečnou, 2-hydroxy-3-naftoáty, pamoáty, salicyláty, stearáty, ftaláty, sukcináty, glukonáty, soli s kyselinou mandlovou, soli s kyselinou mléčnou a methansulfonáty.

Sloučeniny shora uvedených obecných vzorců I, II a III obsahují centra asymetrie v polohách 6a nebo/a 10a. Centra asymetrie se dále mohou nacházet v poloze 3 substituentu —Z—W, a v polohách 5, 6 a 9. Pro svůj větší biologický účinek (kvantitativně) jsou diastereomery s konfigurací 9β obecně výhodnější než 9α-isomery. Z téhož důvodu jsou obecně výhodnější trans(6a,10a)diastereomery sloučenin obecného vzorce I než odpovídající cis(6a,10a)diastereomery. Pokud jde o sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze symbolů R₄ a R₅ má jiný význam než atom vodíku, jsou vzhledem ke své vyšší biologické účinnosti výhodnější příslušné cis-diastereomery. Z enantiomerů dané sloučeniny je vzhledem ke své vyšší účinnosti jeden z enantiomerů obvykle vždy výhodnější než enantiomer druhý a než racemát. Výhodnější enantiomer se zjišťuje níže popsanými postupy. Tak například 1-enantiomer 5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-1-acetoxy-9β-hydroxy-6β-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolinu je vzhledem ke své vyšší analgetické účinnosti výhodnější než d-enantiomer a než racemát. Z hlediska účelnosti a pro zjednodušení názorů shora uvedené vzorce racemické sloučeniny, zahrnují však i racemické modifikace sloučenin odpovídajících těmto vzorcům, směsi diastereomerů, jakož i čisté

enantiomery a diastereomery. Užitečnost a použitelnost racemických směsí, diastereomerních směsí, jakož i čistých enantiomerů a diastereomerů je dána níže popsanými testy jejich biologické účinnosti.

Různé meziprodukty a výchozí látky pro přípravu sloučenin obecných vzorců I, II a III je možno popsat obecnými vzorci V, VI a VII



v nichž

R4, R5, R6 a Z-W mají shora uvedený význam,

R7 představuje atom vodíku nebo formylovou skupinu a

Y1 znamená atom vodíku nebo chránicí skupinu hydroxylové funkce, zejména skupinu methylovou, ethylovou nebo benzylovou.

Ve výchozích látkách obecných vzorců V, VI a VII se mohou vyskytovat centra asymetrie v poloze 2 a v substituentu v poloze 7 (—Z—W), a pochopitelně i v jiných polohách, například v substituentu v poloze 1. Polohy 2 a 7 v obecných vzorcích V, VI a VII odpovídají polohám 6, resp. 3 sloučenin obecných vzorců I, II a III.

Vzhledem ke své vyšší biologické účinnosti v porovnání s ostatními popisovanými sloučeninami jsou výhodné ty látky obecných vzorců I a II, v nichž R má shora uvedený význam,

R1 znamená atom vodíku, acetylovou nebo piperidinobutyrylovou skupinu,

R5 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

každý ze symbolů R4 a R6 znamená atom vodíku nebo shora definovanou alkylovou skupinu,

Z a W mají následující významy:

Z	m	n	W
alkylenová skupina s 5 až 9 atomy uhlíku	—	—	H
alkylenová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku	—	—	C6H5
—(alk ₁) _m —O—(alk ₂) _n —	1 0 1	1 1 0	C6H5
—(alk ₁) _m —O—(alk ₂) _n —	1 0 1	1 1 0	

Z výše popsaných výhodných sloučenin obecného vzorce I jsou pak preferovány zejména ty, v nichž R znamená hydroxylovou skupinu a které mají trans-konfiguraci.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecných vzorců I a II, v nichž

R znamená hydroxylovou skupinu (pouze sloučeniny obecného vzorce I),

R1 představuje atom vodíku nebo acetylovou skupinu,

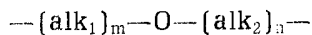
R5 znamená atom vodíku,

R₄ představuje methylovou nebo zejména propylovou skupinu,

R₆ znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

v případě, že Z představuje alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, znamená W fenylovou nebo 4-pyridylovou skupinu,

v případě, že Z představuje zbytek vzorce



kde

m má hodnotu 0 a n má hodnotu 1, a (alk₂)_n znamená alkylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku, znamená W atom vodíku nebo fenylovou skupinu a

v případě, že Z představuje alkylenovou skupinu s 5 až 9 atomy uhlíku, znamená W atom vodíku.

Výhodné jsou pak dále ty sloučeniny obecných vzorců III, V, VI a VII, které slouží jako výchozí látky a meziprodukty pro výroby výhodných sloučenin obecného vzorce I nebo II.

Sloučeniny obecných vzorců I a II, v nichž R₆ znamená jiný zbytek než atom vodíku nebo alkylovou skupinu, slouží rovněž jako výchozí látky pro přípravu těch sloučenin obecných vzorců I a II, v nichž R₆ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu.

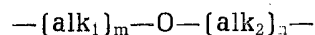
Sloučeniny obecného vzorce V se připravují z příslušně substituovaných anilinů, například z 3-hydroxy-5-(Z—W-substituovaných)anilinů níže uvedeného obecného vzorce VIII nebo z jejich derivátů, v nichž hydroxylová skupina v poloze 3 je chráněna zbytkem Y₁, který je možno snadno odštěpit za regenerace hydroxylové skupiny. Vhodnými chráničemi skupinami jsou takové skupiny, které nemají nepříznivý vliv na následující reakce zmíněných 5-substituovaných anilinů nesoucích v poloze 3 chráněnou hydroxylovou skupinu, a které je možno odštěpit za podmínek nezpůsobujících nežádoucí reakce na jiných místech výše zmíněných sloučenin nebo z nich vy-

bených produktů. Jako reprezentativní chránič skupiny ve významu symbolu Y₁ je možno uvést methylovou, ethylovou a benzylovou skupinu, substituovanou benzylovou skupinu, kde substituentem je například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu (chlor, brom, fluor, jod) a alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

Přesná chemická struktura chránič skupiny nehraje v daném případě rozhodující úlohu, protože její důležitost spočívá v tom, že je schopna plnit shora uvedené funkce.

Výběr a identifikace příslušných chránič skupin nebude odborníkům činit potíže. Vhodnost a účinnost dané skupiny jako chránič skupiny hydroxylové funkce je dána použitelností takové skupiny ve shora popsaném sledu reakcí. Má to tedy být taková skupina, kterou je možno snadno odštěpit za regenerace hydroxylové skupiny. Výhodnou alkylovou chránič skupinou je skupina methylová, protože ji lze snadno odštěpit působením pyridin-hydrochloridu. Benzylová skupina, která je rovněž výhodnou chránič skupinou, se odstraňuje katalytickou hydrogenolýzou nebo kyselou hydrolýzou.

Pokud Z znamená zbytek vzorce

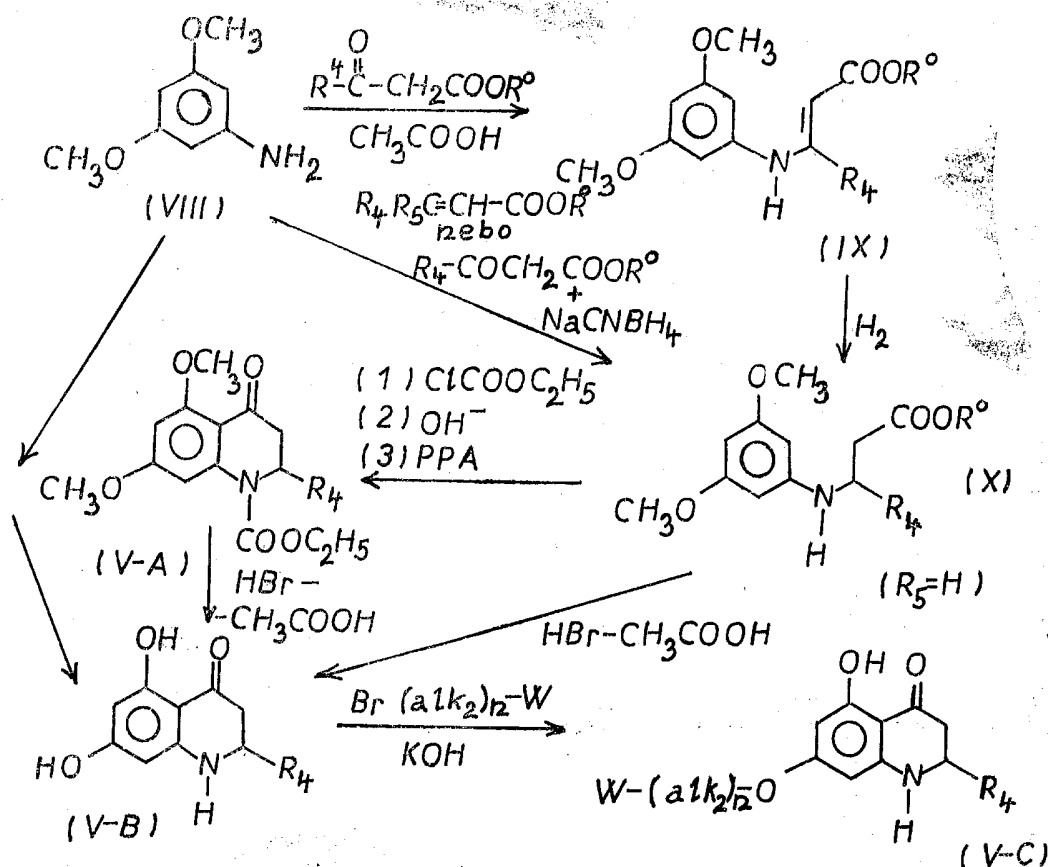


představuje Y₁ s výhodou benzylovou nebo substituovanou benzylovou skupinu, protože takovouto skupinu lze pak odstranit bez poškození zbytku ve významu symbolu Z.

Chráněný anilinový derivát (VIII) se pak známým, níže popsaným způsobem převede na sloučeninu níže uvedeného obecného vzorce IX.

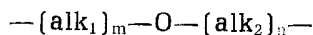
V následující části je uvedeno reakční schéma ilustrující přípravu reprezentativních sloučenin obecného vzorce V z 3-hydroxy-5-(Z—W-substituovaných)anilinů s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 3 (VIII), v nichž Z—W představuje methoxy skupinu.

Schéma A

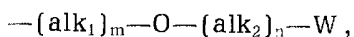


Ve shora uvedeném reakčním schématu znamená R^o alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a symbol PPA označuje polyfosforečnou kyselinu. V reakčním schématu je v jednotlivých vzorcích namísto symbolu R_5 atom vodíku, v reakcích VIII $\rightarrow$ X nebo VIII $\rightarrow$ V-B může však R_5 znamenat kromě atomu vodíku methylovou nebo ethylovou skupinu.

Substituentem v poloze 5 sloučenin obecného vzorce VIII může být seskupení $-Z-W$, které má být obsaženo ve výsledných sloučeninách obecného vzorce II nebo I, nebo zbytek, který je možno na toto seskupení snadno převést. Pokud Z v seskupení $-Z-W$ představuje zbytek vzorce

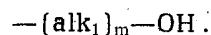


kde každý ze symbolů m a n má hodnotu 0, je substituentem v poloze 5 v případě, že W znamená atom vodíku, zbytek $-OH$ nebo chráněný zbytek $-OH$ odpovídající vzorci $-O-Y_1$, kde Y_1 má shora uvedený význam. V případě, že seskupení $-Z-W$ představuje zbytek vzorce



kde m má hodnotu 1, n má hodnotu 0 a W

znamená atom vodíku, pak substituentem v poloze 5 je pochopitelně zbytek vzorce



Skupina $-OH$ je s výhodou chráněna shora popsaným způsobem.

V soulase s výše uvedeným schématem se příslušné 3-hydroxy-5-substituované aniliny, diskutované výše, nechají reagovat, s výhodou ve formě derivátů, v nichž je hydroxylová skupina v poloze 3 (a hydroxylová skupina v poloze 5, pokud je přítomna) chráněna shora popsaným způsobem tak, aby byl umožněn uspokojivý průběh reakcí, s β -ketoesterem alkylnatým, například s acetocetanem alkylnatým, v přítomnosti kyseliny octové, za vzniku odpovídajícího β -(3-hydroxy-5-subst.anilino)- β -(R_4)-akrylátu s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 3 (IX). Reakce se obecně provádí v inertním rozpouštědle, jako v benzenu nebo toluenu, při teplotě zhruba od 50 °C do teploty varu rozpouštědla pod zpětným chladičem, a to za podmínek umožňujících odstraňování vody vznikající jako vedlejší produkt. Provádí-li se reakce za varu pod zpětným chladičem, jsou vhodnými rozpouštědly benzen a toluen, protože umožňují

azeotropické odstraňování vody vznikající při reakci. Pro odstraňování reakční vody je možno použít i jiné prostředky, jako například molekulární síta, jakož i jiná rozpouštědla umožňující azeotropické odstraňování vody.

Výhodnými chráničemi skupinami pro výchozí 3-hydroxy-5-subst.aniliny jsou methylová, ethylová a benzylová skupina, protože takovéto ethery se snadno připravují, poskytují uspokojivé výtěžky sloučenin vzorců IX a X, a lze je vhodným způsobem štěpit k odstranění etherové chránič skupiny.

β -ketoester alkylnatý, s výhodou ten, v němž alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, se obecně používá v nadbytku, k zajištění maximální konverze výchozího anilinu na odpovídající alkyl- β -anilino- β -(R₄)-akrylát (IX). K dosažení uspokojivých konverzí obvykle postačuje použít 10% až 20% nadbytek β -ketoesteru alkylnatého. K usnadnění reakce se používá katalytické množství kyseliny octové.

Alkyl- β -anilino- β -(R₄)-akrylát (IX) se pak redukuje na odpovídající alkyl-3-(3-hydroxy-5-subst.anilino)-3-(R₄)-propionát s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 3 (X), a to například za použití systému natriumborohydrid — kyselina octová a katalytickou hydrogenací. Výhodným katalyzátorem je kysličník platičitý, který umožňuje provedení reakce za nízkých tlaků, tj. za tlaků pod 0,35 MPa. Jiné katalyzátory, jako vzácné kovy, například platinu, paládium či rhodium, ať už na nosiči, nebo bez nosiče, je možno použít za tlaku vodíku pohybujícího se zhruba od atmosférického tlaku do tlaku superatmosférického, například 14 MPa. Kromě těchto katalyzátorů, které jsou katalyzátory heterogenními, je možno tuto reakci provádět i za použití katalyzátorů homogenních, jako je například Wilkinsonův katalyzátor [chlorid tris(trifenylofosfin)rhodný].

Je-li chránič skupinou (nebo chráničemi skupinami) benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, dojde při katalytické hydrogenaci pochopitelně k jejímu odstranění. Z tohoto důvodu jsou methylové a ethylové skupiny výhodnými chráničemi skupinami pro hydroxylové funkce v polohách 3 nebo/a 5 výchozích látek obecného vzorce VIII.

Alternativně je možno sloučeniny obecného vzorce X připravit přímo ze sloučenin obecného vzorce VIII reakcí sloučenin obecného vzorce VIII s alkyl-3,3-R₄R₅-akrylátem v kyselině octové. Tato reakce se účelně provádí tak, že se ekvimolární množství alkyl-3,3-R₄R₅-akrylátu a disubstituovaného anilinu (VIII) nechá reagovat v 0,1 až 2 ekvivalentech ledové kyseliny octové při teplotě od 0 °C do varu pod zpětným chladičem.

Alternativně je možno sloučeniny obecného vzorce V—B připravit přímo kondenzací ekvimolárních množství sloučeniny vzorce

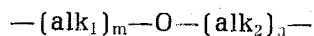
VIII a příslušně substituované akrylové kyseliny (R₄R₅C=CH—COOH) v pyridin-hydrochloridu při teplotě 150 až 200 °C.

Mimoto v případě, že oba symboly R₄ a R₅ představují alkylové skupiny, získá se reakcí sloučeniny vzorce VIII a alkyl-R₄R₅-akrylátu v inertním rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu, s octanem rtuťnatým a následující redukcí natriumborohydridem sloučenina vzorce X.

Přímá konverze sloučenin vzorce VIII na sloučeniny vzorce X se rovněž účelně uskutečňuje reakcí 3,5-dihydroxyanilin-hydrochloridu, v němž jsou obě hydroxylové skupiny v chráněné formě, s nadbytkem acetocetanu alkylnatého, například acetocetanu ethylnatého, v přítomnosti natriumkyanoborohydridu v rozpouštědle, jako v methanolu.

Alkyl-3-anilino-3-(R₄)-propionát (X) se pak cyklizuje na odpovídající 2-(R₄)-chinolin-4-on (V—A nebo V—B) působením vhodného cyklizačního činidla, jako je kyselina polyfosforečná, systém bromovodík — kyselina octová, kyselina sírová, oleum (dýmavá kyselina sírová), fluorovodík, kyselina trifluorocetová, systém kyselina fosforečná — kyselina mravenčí a jiná činidla známá v daném oboru. V souhlase s modifikací této konverze je možno alkyl-3-anilino-3-(R₄)-propionát (X) převést na odpovídající kyselinu například tak, že se před cyklizací ester zmýdelní a pak okyslí.

Etherové chránič skupiny na hydroxylových skupinách v poloze 3 (a 5) je možno odstranit během cyklizace použitím bromovodíkové kyseliny v kyselině octové jako cyklizačního činidla a současně odštěpujícího chránič skupinu (nebo skupiny). Obvykle se používá 48% vodné kyseliny bromovodíkové, která uspokojivě působí současně jako cyklizační činidlo i činidlo odštěpující etherové chránič skupiny. Reakce se uskutečňuje při zvýšené teplotě, s výhodou za varu pod zpětným chladičem. Pokud ovšem Z znamená zbytek vzorce



je třeba cyklizaci provádět za jiných podmínek, jako za použití kyseliny polyfosforečné nebo kyseliny trifluorocetové, aby se předešlo štěpení etherové nebo thioetherové vazby.

Alternativně je možno chránič skupinu (nebo skupiny) odstraňovat až po cyklizační reakci. Výhodným činidlem pro odstraňování chránič skupiny (nebo skupin) v tomto stupni syntézy je rovněž kyselina bromovodíková v kyselině octové. Zmíněná reakce se provádí shora popsáním způsobem.

K odstranění etherových chráničích skupin (jako methylových a ethylových skupin) je možno použít i jiná činidla, jako kyselinu jodovodíkovou, pyridin-hydrochlorid nebo -hydrobromid. Jsou-li chráničemi sku-

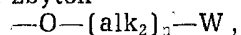
pinami benzylová nebo substituované benzylové skupiny, lze je odštěpit katalytickou hydrogenolýzou. Vhodnými katalyzátory v daném případě jsou paládium nebo platina, zejména nanášené na uhlí. Alternativně je možno tyto chránicí skupiny odštěpovat solvolýzou za použití trifluoroctové kyseliny.

Výhodný způsob přeměny sloučenin obecného vzorce X na sloučeniny obecného vzorce V, který poskytuje uspokojivé výtěžky a umožňuje použití relativně mírných podmínek, spočívá v konverzi sloučenin obecného vzorce X na N-alkoxykarbonylderiváty, v nichž N-alkoxykarbonylová skupina obsahuje 2 až 5 atomů uhlíku, a to reakcí s příslušným alkyl- nebo benzyl-chlorformiátem. N-alkoxykarbonyl- nebo -benzyloxykarbonylderivát sloučeniny vzorce X se pak cyklizuje působením kyseliny polyfosforečné na odpovídající N-alkoxykarbonyl- nebo -benzyloxykarbonylderivát sloučeniny obecného vzorce V. N-substituované deriváty sloučenin obecného vzorce X lze popřípadě před cyklizací hydrolyzovat na odpovídající 3-[(N-subst.)-3-hydroxy-5-subst.-anilino]-3-{R₄}-propionové kyseliny s chráněnou hydroxylovou skupinou v poloze 3. Polyfosforečná kyselina obecně poskytuje při cyklizaci nejlepší výtěžky a je proto výhodným cyklizačním činidlem.

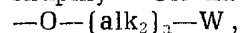
Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém hydroxylová skupina nebo hydroxylové skupiny jsou chráněny a v nichž dusíkový atom je substituován alkoxykarbonylovou skupinou, poskytnou působením kyseliny bromovodíkové v kyselině octové sloučeniny obecného vzorce V—A. Pokud chránicími skupinami hydroxylové funkce nebo hydroxylových funkcí jsou benzylová nebo substituovaná benzylová skupina, provádí se regenerace hydroxylových skupin katalytickou hydrogenolýzou. Alkoxykarbonylová skupina, pokud je přítomna na dusíkovém atomu, zůstává při této reakci nedotčena. Je-li to žádoucí, lze tuto skupinu odštěpit dodatečně působením kyseliny bromovodíkové v kyselině octové nebo působením libovolné jiné z velké palety kyselin nebo bází. Při odštěpování benzylové chránicí skupiny působením kyseliny trifluoroctové dojde rovněž k odštěpení přítomné N-alkoxykarbonylové skupiny.

Pokud substituentem —Z—W ve sloučeninách obecného vzorce V je skupina —OH,

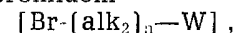
a je-li žádoucí, aby tento substituent —Z—W ve sloučeninách obecného vzorce II nebo I představoval zbytek



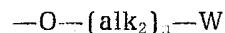
kde W má shora uvedený význam, provádí se konverze skupiny —OH na skupinu



účelně a výhodně právě v tomto místě celkového sledu reakcí. Tak skupina -7-OH ve sloučenině shora uvedeného obecného vzorce V—B se převede Williamsovou reakcí s příslušným bromidem

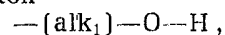


mesylátem nebo tosylátem na skupinu vzorce

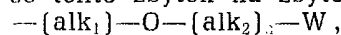


(vzorec V—C).

Obdobně pak v případě, že substituent —Z—W ve sloučenině obecného vzorce V znamená zbytek



přemění se tento zbytek na zbytek vzorce



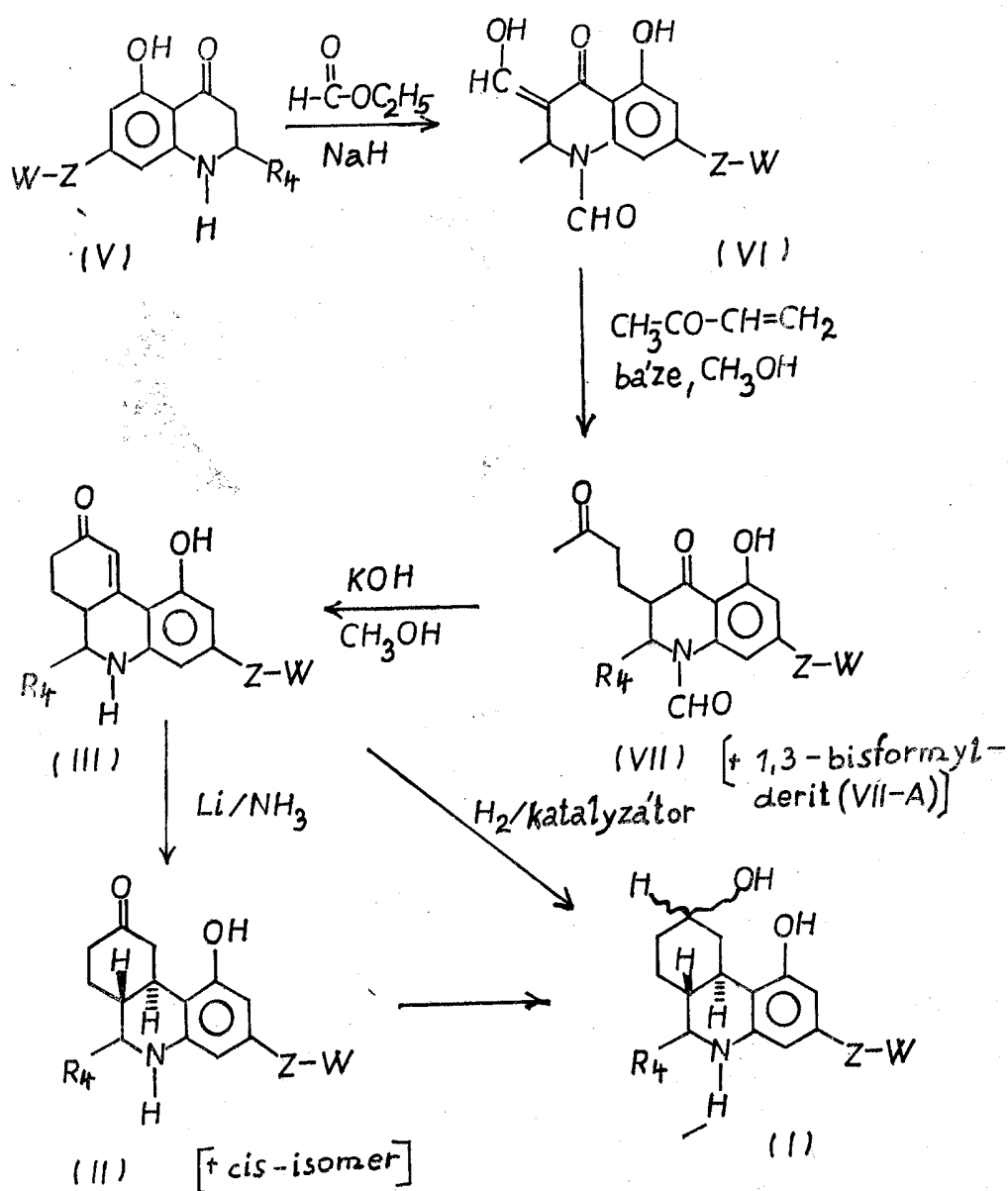
kde n má hodnotu 0 nebo 1 a W má jiný význam než atom vodíku, účelně v tomto reakčním stupni celé syntézy Williamsonovou reakcí.

K tomuto výhodnému chránění dusíkového atomu před protonací je možno namísto alkoxykarbonylové nebo benzyloxykarbonylové skupiny použít řadu jiných skupin, jako některou ze skupin spadajících do rozsahu symbolu R_s.

Skupinu R_s, pokud ještě není ve sloučeninách obecného vzorce V—A, V—B nebo V—C přítomna, je možno zavést ještě před tvorbou hydroxymethylenderivátu (VI) reakcí s příslušným reakčním činidlem Cl—R_s nebo Br—R_s, prováděnou o sobě známým způsobem. Pokud ovšem v produktech obecného vzorce I nebo II má R_s znamenat acylovou skupinu, například skupinu acetylovou, zavádí se tato skupina obecně až po vzniku sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém R_s znamená atom vodíku, a to například acylací příslušným acylhalogenidem, prováděnou o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce V (a pochopitelně i V—A, V—B a V—C) se na sloučeniny obecných vzorců I a II převádějí postupem podle následujícího reakčního schématu B, v němž je namísto symbolu R_s použit vodík.

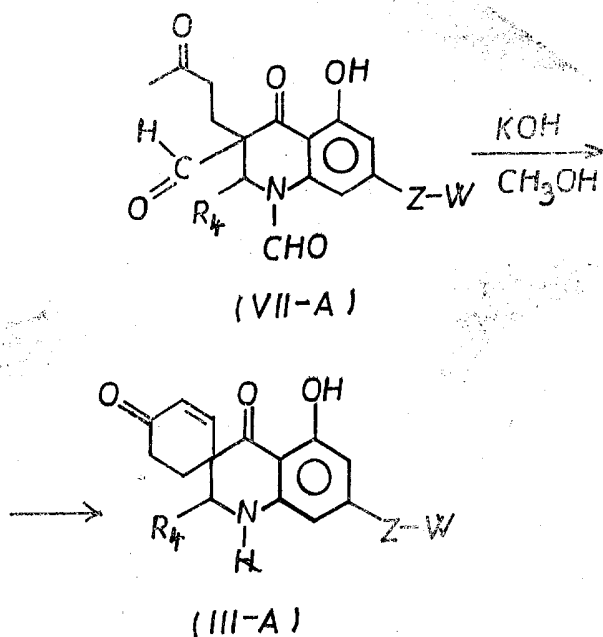
Schéma B



Chinoliny shora uvedeného obecného vzorce V se převádějí na hydroxymethylenové deriváty obecného vzorce VI reakcí s mravenčanem ethylnatým a natriumhydridem. Touto formylační reakcí vzniká bis-formylovaný derivát vzorce VI ve vynikajícím výťažku. Působením methylvinylketonu na tento bis-formylovaný derivát vznikne směs odpovídajícího mono-N-formylovaného Michaelova adduktu obecného vzorce VII a 1,3-bis-formylovaného Michaelova adduktu.

Tyto dva produkty se účelně oddělují sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Konverze sloučenin obecného vzorce VII na sloučeniny obecného vzorce III se uskutečňuje aldolovou kondenzací mono-N-formylderivátu obecného vzorce VII. 1,3-bis-formylovaný Michaelův addukt poskytne při aldolové kondenzaci jako hlavní produkt sloučeninu vzorce III-A se spiro-anelovanými kruhy, ve smyslu následujícího schématu:



Sloučeninu vzorce VII-A lze ovšem rovněž převést působením ekvivalentního množství uhlíčitanu draselného v methanolu na sloučeninu vzorce VII.

Kromě produktu se spiro-anelovanými kruhy rovněž vznikají malá množství žádaného enonu (vzorec III) a sloučeniny vzorce V.

Enon vzorce III se převádí Birchovou redukcí na sloučeninu vzorce II, přičemž vzniká cis- i transisomer této látky. Kovem vhodným pro tuto redukci je lithium, může však být použit i sodík nebo draslík. Reakce se provádí při teplotách -35 až -80°C . Výhoda Birchovy redukce spočívá v její stereoselektivitě, neboť jako hlavní produkt poskytuje žádaný trans-keton vzorce II. Katalytická redukce vzácným kovem je výhodná, je-li požadovaným hlavním produktem cis-diastereoisomer.

Hydroxyketony vzorce II a dihydroxysloučeniny vzorce I se zdají být poněkud nestálé. Při stání podléhají oxidaci, která se projevuje vznikem purpurového až červeného zabarvení. K vzniku těchto zbarvených vedlejších produktů dochází i v případě, že hydroxyketony jsou podrobeny redukcí natriumborohydridem. Bylo zjištěno, že vzniku barevných vedlejších produktů lze předejít acylací, zejména acetylací, 1-hydroxyskupiny (OR_1) acetanhydridem v pyridinu a tvorbou adičních solí s kyselinami, například hydrochloridů. Acetylderiváty jsou pak stálé jak při skladování, tak jsou-li podrobeny dalším reakcím.

Shora uvedené vedlejší barevné produkty mají zřejmě chinoidní strukturu vznikající oxidací 1-hydroxyskupiny (OR_1) na oxoskupinu a současným zavedením druhé oxoskupiny do polohy 2 nebo 4. Tyto vedlejší produkty jsou samy o sobě látkami působí-

cími na centrální nervovou soustavu, zejména však analgetiky, trankvilizačními činidly a hypotenzivy, a užívají se stejným způsobem a ve stejných dávkách jako sloučeniny vzorců I a II.

Redukce 9-oxoskupiny sloučeniny vzorce II, nebo výhodně acetylovaného derivátu vzorce II (z důvodů výše zmíněné stability) hydridem kovu poskytuje sloučeniny vzorce I, v nichž hydroxylová skupina v poloze 1 je ve formě svého acetylovaného derivátu. Vhodným redukčním činidlem je zde natriumborohydrid, neboť poskytuje nejen dostatečné výtěžky žádaného produktu, ale zachovává i acetoxyskupinu v poloze 1 a reaguje dosti pomalu s rozpouštědly obsahujícími hydroxylové skupiny, která lze tedy k tomuto účelu použít (methanol, ethanol, voda). Reakce obvykle probíhá při teplotách přibližně od 0 do 30°C . Nižší teploty, dokonce až -70°C , mohou být použity ke zvýšení selektivity redukce. Vyšší teploty naopak vyvolávají reakci natriumborohydridu s rozpouštědly obsahujícími hydroxylové skupiny a deacetylaci. Jsou-li vyšší teploty pro danou reakci žádané nebo potřebné, používá se jako rozpouštědlo isopropylalkohol nebo dimethylether diethylenglykolu. Výhodným redukčním činidlem je tri-sek.butylborohydrid draselný, neboť podporuje stereoselektivní tvorbu 9α -hydroxyskupiny. Redukce se provádí v suchém tetrahydrofuranu při teplotě kolem -50°C a s použitím ekvimolárních množství redukčního činidla a výchozí 9-oxosloučeniny.

Redukční činidla, jako lithiumborohydrid a lithiualuminiumhydrid, vyžadují bezvodé podmínky a rozpouštědla neobsahující hydroxylové skupiny, jako jsou například dimethoxyethan, tetrahydrofuran, ether a dimethylether ethylenglykolu.

Alternativně a ještě vhodněji se sloučeniny obecného vzorce III, zejména pak ty, v nichž je hydroxylová skupina v poloze 1 chráněna ve formě esteru nebo benzyletheru, převádějí katalytickou hydrogenací na sloučeniny obecného vzorce I. Vhodný postup spočívá v katalytické hydrogenaci za použití paládia, například paládia na uhlí, nebo jiného vzácného kovu, ať už jako takového, nebo naneseného na nosiči, jako katalyzátoru.

Takto získané acetylované deriváty vzorce I se převádějí na odpovídající hydroxyderiváty odštěpením acetylové skupiny standardními metodami.

Estery obecných vzorců II a III, v nichž R_1 znamená acetylovou nebo piperidinobutyrylovou skupinu, se snadno připravují reakcí odpovídajících hydroxysloučenin obecných vzorců II a III s kyselinou octovou nebo piperidinomáselnou v přítomnosti kondenzačního činidla jako dicyklohexylkarbodiimidu. Alternativně se tyto estery připravují reakcí hydroxysloučenin vzorců II a III, s chloridem či anhydridem příslušné kyseliny, například s acetylchloridem či acetanhydridem, v přítomnosti báze, jako pyridinu.

Přítomnost bazické skupiny v esterovém podílu (OR_1) sloučenin podle vynálezu dovoluje tvorbu adičních solí s kyselinami, které obsahují tuto zmíněnou bazickou skupinu. Jestliže se zde popsané bazické estery připravují kondenzací vhodného hydrochloridu aminokyseliny (nebo jiné adiční soli s kyselinou) s příslušnou látkou vzorce I až III v přítomnosti kondenzačního činidla, získává se hydrochlorid bazického esteru. Opatrnou neutralizací se připraví volná báze. Volná bazická forma může potom být převedena známým způsobem na jinou adiční sůl.

Je pochopitelné, že adiční soli s kyselinami jsou tvořeny s dusíkem benzo[c]chinolinového systému. Tyto soli se připravují standardními postupy. Bazické esterové deriváty mohou, v důsledku přítomnosti dvou bazických funkcí, pochopitelně tvořit s kyselinami adiční mono- nebo disoli.

Analgetické vlastnosti sloučenin podle vynálezu se zjišťují testy, při nichž se používají buď tepelné dráždivé podněty (například tepelné dráždění osacu myši), nebo chemické dráždivé podněty (jako je měření schopnosti testovaných sloučenin potlačit bolestivé křeče myši vyvolané benzochinonem). Tyto a další testy jsou popsány níže.

Testy za použití tepelných dráždivých podnětů

(a) Test analgetického účinku na myších na horké desce

Používá se modifikovaná metoda, kterou popsali Woolfe a Mac Donald [J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300 — 307 (1944)]. Řízený

tepelný podnět se aplikuje do tlapek myši umístěných na hliníkové desce o tloušťce 3,2 mm. Pod hliníkovou deskou je umístěna zrcadlová infračervená žárovka (250 W). Tepelným regulátorem, který je spojen s termistorem umístěným na povrchu desky, se provoz žárovky řídí tak, aby se udržela konstantní teplota 57 °C. Každá myš se spustí do skleněného válce o průměru 16,5 cm, postaveného na horké desce a v okamžiku, kdy se myš dotkne tlapkou desky, se začne měřit čas. Za 0,5 až 2 hodiny po aplikaci testované sloučeniny se u myši pozorují první pohyby, jimiž se myš snaží odstranit jednu nebo obě zadní tlapy z horké desky. Zjišťuje se, zda dojde k těmto pohybům do 10 sekund. Morfin má při tomto testu hodnotu $MPE_{50} = 4 - 5,6$ mg/kg (subkutánní podání).

(b) Test analgetického účinku při tepelném dráždění ocasu myši

Používá se modifikovaného testu, který popsali D'Amour a Smith [J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74—79 (1941)], při kterém se ocas myši vystaví řízenému, vysoce intenzivnímu záhřevu. Každá myš je umístěna v posuvném kovovém válci tak, že její ocas jedním koncem válce vyčnívá. Válec je upraven tak, že vyčnívající ocas myši je položen přes zacloněnou vyhřívací lampu. Na začátku testu se z lampy odstraní hliníková clona a proud paprsků se přes štěrbinu soustředí na konec ocasu. Současně se začne měřit čas. Zjišťuje se, zda myš škubnutím odtáhne ocas z místa tepelného podnětu. Neošetřené myši obvykle reagují během 3 až 4 sekund po odkrytí lampy. Mezní hodnota časového intervalu, během kterého je myš testovanou látkou chráněna před bolestí, činí 10 sekund. Pokusné myši se shora popsanému testu podrobují za 0,5 a 2 hodiny po aplikaci testované sloučeniny nebo morfinu jako srovnávací látky. Při tomto testu má morfin hodnotu $MPE_{50} = 3,2$ až 5,6 mg/kg (subkutánní podání).

Test za použití chemických dráždivých podnětů

Potlačení bolestivých křečí vyvolaných fenylbenzochinonem

Skupinám vždy 5 myši (Carworth Farms CF-1) se předem subkutánně nebo orálně podá roztok chloridu sodného, morfin, kodein nebo testovaná látka. Po 20 minutách (v případě subkutánní aplikace) nebo po 50 minutách (v případě orální aplikace) se každé skupině intraperitoneálně injikuje fenylbenzochinon, který je známou dráždivou látkou vyvolávající abdominální kontrakce. Za 5 minut po injikaci dráždivé látky se u myši po dobu 5 minut pozoruje přítomnost nebo nepřítomnost stahů břišní stěny.

Pro každou předem aplikovanou látku se zjišťuje hodnota MPE₅₀ pro blokování ab-
dominálních kontrakcí.

Výsledky shora popsaného testu se vyjad-
řují v procentech maximálního možného ú-
činku (% MPE). Hodnoty % MPE každé ze

$$\% \text{ MPE} = \frac{\frac{\text{časový interval (testovaná látka)}}{\text{celková doba testu}} - \frac{\text{časový interval (kontrolní látka)}}{\text{časový interval (kontrolní látka)}}}{\text{časový interval (kontrolní látka)}} \times 100$$

V následujících tabulkách jsou shrnuty
výsledky testů analgetické účinnosti slou-
čenin vyrobených způsobem podle vynále-
zu, udávané v hodnotách MPE₅₀, které před-
stavují dávky, při nichž se v daném testu
dosáhne poloviční hodnoty maximálního
možného analgetického účinku.

skupin se statisticky porovnávají s hodno-
tami % MPE dosaženými při aplikaci stan-
dardní srovnávací látky a s příslušnými
hodnotami zjištěnými u skupiny zvířat ne-
ošetřených účinnou látkou. Hodnota % MPE
se vypočítává z následujícího vztahu:

Jednotlivé testy jsou v tabulce označeny
následujícími zkratkami:

- FBCH = test potlačení abdominálních kon-
trakcí vyvolaných fenybenzochi-
nonem
r = test dráždění ocasu myši
s = test na horké desce

R	R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	Z-W	6a,10a	FBCH	r	s
H ⁺)	COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	0,46		
H ⁺)	COCH ₃	H	CH ₃	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	0,78		
H	COCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans ^{*)}	0,14	0,34	
H	COCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis ^{*)}	0,12	0,44	0,61
H	COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans ^(a)	0,14	0,26	
H	COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans ^(b)	7,40		

Legenda:

^{*)} hydrochlorid

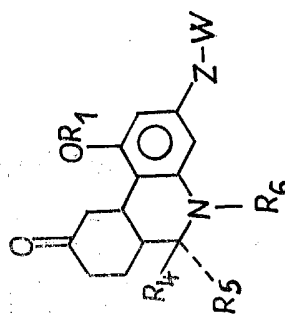
^{+) 9α-OH}

(a) 6S,6aR,9R,10aR

(b) 6R,6aS,9S,10aS

TABULKA II

analgetická účinnost [MPE₅₀ (mg/kg), s. c.]



R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	Z-W	6a,10a	FBCH	r	s
H	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	cis/trans	3,2		
COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	cis	100		
COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	10	>10	>10
COCH ₃	CH ₃	H	COCH ₃	-O-CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	>10	>10	>10
H	CH ₃	H	CH ₃	-O-CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	100	~10	~10
COCH ₃	CH ₃	H	H	-O-CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	0,1-0,56	3,2-5,6	10

R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	Z—W	6a,10a	FBCH	r	s
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	1,78	2,4	<10
COCH ₃	H	H	CH ₃	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	100		
COCH ₃	H	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	100	1,0—3,2	>10
COCH ₃	H	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	100		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis [*]	0,31	3,9	
H	CH ₃	H	COCH ₃	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	>10	>10	
COCH ₃	H	H	H	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	>10<56	10	
COCH ₃	CH ₃	H	COC ₆ H ₅	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	>10		
H	CH ₃	H	COC ₆ H ₅	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	trans	>10		
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans [*]	0,17		
COCH ₃	H	H	CH ₃	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	2,07	~5,6	
H	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	1,33		
COCH ₃	H	H	H	—O—CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁	cis	<10	>10	
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	trans	≤56		
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis [*]	5,3	>10	
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	—O—(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	trans		>10	
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	trans	>56	>10	
COCH ₃	H	CH ₃	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	2,31		
COCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	5,59	2,37	83
COCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans [*]	0,38	1,76	
COCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis [*]	0,16		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis [*] (a)	25		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis [*] (b)	0,62		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans [*] (a)	2,11		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans [*] (b)	7,28		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	0,17	0,78	1,62
COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	35		
COCH ₃	C ₆ H ₁₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans [*]	1,60		
COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	21		
COCH ₃	C ₆ H ₁₃	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	100		
COCH ₃	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	34		
COCH ₃	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	22		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	12		
COCH ₃	CH ₃	H	H	—O(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	14		
COCH ₃	C ₅ H ₁₁	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	14		
COCH ₃	C ₅ H ₁₁	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	trans	4,36		
COCH ₃	C ₄ H ₉	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis	16		
COCH ₃	C ₄ H ₉	H	H	—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	cis			

*) hydrochlorid
(a) 6S,6aR,9R,10aR
(b) 6R,6aS,9S,10aS

Legenda:

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými analgetiky jak při orální, tak parenterální aplikaci. Zmíněné látky se účelně aplikují ve formě příslušných prostředků. Tyto prostředky obsahují farmaceuticky upotřebitelný nosič, vybíraný s přihlédnutím ke zvolenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno popisované látky aplikovat ve formě tablet, pilulek, prášků nebo granulí obsahujících jako nosiče například škrob, mléčný cukr, určité druhy hlinek apod. Zmíněné sloučeniny lze rovněž aplikovat ve formě kapslí, v nichž jsou obsaženy s výše zmíněnými nebo jinými ekvivalentními nosnými látkami. Popisované sloučeniny lze dále aplikovat ve formě suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů či elixírů k orálnímu podání, kteréžto prostředky mohou obsahovat příchutě a barviva. Pro většinu aplikací terapeutických činidel podle vynálezu vyhovují tablety nebo kapsle k orálnímu podání, obsahující účinnou látku v množství zhruba od 0,01 do 100 mg.

Nejvhodnější dávkování pro toho kterého pacienta, které se mění v závislosti na věku pacienta, jeho hmotnosti, odezvě na podávaný preparát a na způsobu podání, určí ošetřující lékař. Obecně platí, že počáteční analgeticky účinné dávky pro dospělé pacienty se mohou pohybovat od 0,01 do 500 miligramů denně. Tuto dávku je možno podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. V četných případech není nutno překročit denní dávku 100 mg. Vhodné dávky při orálním podání se pohybují zhruba od 0,01 do 300 mg/den, s výhodou zhruba od 0,10 do 50 mg/den. Vhodné dávky při parenterálním podání se pohybují zhruba od 0,01 do 100 mg/den, s výhodou zhruba od 0,01 do 20 mg/den.

Antihypertenzivní účinnost popisovaných sloučenin se projevuje jejich schopností statisticky významně snižovat krevní tlak bdících hypertenzivních krys a psů, při orální aplikaci ve shora uvedených dávkách.

Trankvilizační účinnost popisovaných sloučenin se projevuje u krys při orálním podání v dávkách zhruba od 0,01 do 50 mg/kg, které má za následek pokles spontánní motorické aktivity. U savců se denní dávky pohybují v rozmezí zhruba od 0,01 do 100 mg.

Předpokládá se, že použitelnost popisovaných sloučenin k léčbě glaukomu je dána jejich schopností snižovat intraokulární tlak. Účinky těchto látek na snižování intraokulárního tlaku byly zjišťovány testy na psech. Testovaná látka se nakape do oka psa ve formě roztoku nebo se aplikuje systemicky v různých časových intervalech, načež se oko anestetizuje nakapáním 2 kapek 1/2% tetrakain-hydrochloridu. Za několik minut po této lokální anestezii se odečte intraokulární tlak za pomoci Schiotzova mechanického tonometru a po aplikaci fluoresceinového barviva pak za pomoci

Holbergova ručního tonometru. Testovaná látka se účelně používá ve formě roztoku majícího například následující složení: 1 mg testované látky, 0,05 ml ethanolu, 50 mg činidla Tween 80 (polyoxyalkylenderivat sorbitan-monooleátu) a fyziologický roztok chloridu sodného (do 1 ml), nebo v koncentrovanějším roztoku, v němž jsou jednotlivé složky přítomny v poměrech 10 mg, 0,10 ml, 100 mg a do 1 ml. V humánní medicíně se používají koncentrace účinné látky od 0,01 mg/kg do 10 mg/kg.

Účinnost popisovaných sloučenin jako diuretik byla doložena testem, který popsali Lipschitz a spol. [J. Pharmacol., 79, (194)], za použití krys jako pokusných zvířat. Rozmezí dávek pro toto použití je stejné jako dávkování uvedené výše při popisu analgetických účinků sloučenin podle vynálezu.

Vynález popisuje rovněž farmaceutické prostředky, včetně jednotkových dávkovacích forem, vhodné pro použití popisovaných sloučenin jako analgetik nebo pro jiná shora uvedená použití. K docílení denního dávkování při tom kterém použití je možno zmíněné preparáty podávat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách, jak již bylo uvedeno výše.

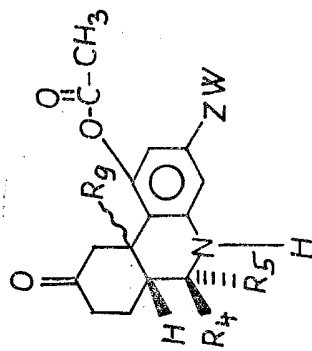
Účinné látky vyrobené způsobem podle vynálezu je možno zpracovávat na kapalné nebo pevné prostředky vhodné k orální nebo parenterální aplikaci. Kapsle s obsahem účinných látek podle vynálezu se připravují smísením 1 dílu hmotnostního účinné látky s 9 díly nosiče, jako škrobu nebo mléčného cukru, a rozdělením směsi do zasouvacích želatinných kapslí tak, aby každá kapsle obsahovala 100 dílů směsi. Tablety s obsahem účinné látky podle vynálezu se připravují smísením účinné látky se standardními nosnými a pomocnými látkami používanými k přípravě tablet, jako jsou škroby, pojidla a kluzné látky, a vylisováním tablet z této směsi tak, aby každá tableta obsahovala 0,01 až 100 mg účinné látky.

Suspenze a roztoky účinných látek se obecně připravují těsně před použitím, aby se předešlo problémům spojených s nestabilitou účinných látek (například oxidací), nebo například usazování účinné látky z roztoků či suspenzí při skladování. Prostředky vhodnými pro tyto účely jsou obecně pevné prostředky, které se pak rozpouštějí nebo suspendují pro injekční aplikaci.

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

V příkladech se u NMR používají zkratky s následujícími významy:

- s = singlet
- d = dublet
- t = triplet
- q = kvartet
- m = multiplet
- š = široký signál
- TMS = tetramethylsilan
- Et = ethyl.



ZW	R ₄	R ₅	R ₉	Teplota tání (°C)	m/e (M ⁺)	Vzorec	Vypočteno %	Nalezeno %
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	▲ H	125 až 130	449	C ₂₈ H ₃₅ O ₄ N · HCl	C 69,18 H 7,47 N 2,88	C 68,89 H 7,45 N 2,90
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	153 až 155	449	C ₂₈ H ₃₅ O ₄ N · HCl	C 69,18 H 7,47 N 2,88	C 69,18 H 7,32 N 2,93
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃	H	H	103 až 104	505	C ₃₂ H ₄₃ O ₄ N	C 76,00 H 8,57 N 2,77	C 75,88 H 8,47 N 2,84
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃	H	▲ H	100 až 101	505	C ₃₂ H ₄₃ O ₄ N	C 76,00 H 8,57 N 2,77	C 75,62 H 8,39 N 2,63
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	100 až 105	525	C ₃₄ H ₃₉ O ₄ N	C 77,68 H 7,48 N 2,66	C 77,54 H 7,40 N 2,65
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	H	▲ H	118 až 119	525	C ₃₄ H ₃₉ O ₄ N	C 77,68 H 7,43 N 2,66	C 77,62 H 7,61 N 2,64
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	H	H	99 až 100	491	C ₃₁ H ₄₁ O ₄ N	C 75,73 H 8,41 N 2,85	C 75,82 H 8,31 N 3,12

ZW	R ₄	R ₅	R ₉	Teplota tání [°C]	m/e (M ⁺)	Vzorec	Vypočte- no %	Naleze- no %
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₁	H	■ H	129 až 130	491	C ₃₁ H ₄₁ O ₄ N	C 75,73 H 8,41 N 2,85	C 75,68 H 8,26 N 2,95
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	H	H	86 až 88	477	C ₃₀ H ₃₉ O ₄ N	C 75,44 H 8,23 N 2,93	C 75,76 H 8,12 N 3,02
—O—CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	H	■ H	104 až 106	477	C ₃₀ H ₃₉ O ₄ N	C 75,44 H 8,23 N 2,93	C 75,76 H 8,26 N 3,02
—O—(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	132 až 134	407	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N	C 73,68 H 7,17 N 3,44	C 73,93 H 7,05 N 3,41
—O—(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	110 až 112	407	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N	C 73,68 H 7,17 N 3,44	C 73,45 H 7,23 N 3,39

Příklad 1

d,1-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 0,1 g lithia v 75 ml kapalného amoniaku destilovaného přes peletky hydroxidu draselného, se za intenzivního míchání přikape z přikapávací nálevky suspenze 1,0 g (2,91 mmol) d,1-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu. Přikapávací nálevka se vypláchne 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 10 minut míchá a pak se k odstranění modrého zbarvení přidá pevný chlorid amonný. Nadbytek amoniaku se nechá odpařit, zbytek se vyjme 100 ml vody a 50 ml ethylacetátu, ethylacetátová vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 1,35 g hnědě zbarveného polotuhého produktu, který triturací se směsí stejných dílů pentanu a etheru poskytne 0,884 g nahnědlé pevné látky o teplotě tání 130 až 138 °C.

Shora popsany postup se opakuje za použití 1,84 g (5,36 molu) benzo[c]chinolin-9-onu, 0,184 g lithia, 140 ml kapalného amoniaku a 45 ml tetrahydrofuranu. Zbytek o hmotnosti 2,1 g, zbývající po odpaření amoniaku, se rozpustí v benzenu a nanese na chromatografickou kolonu (3,8 $\times$ 61 cm) obsahující 250 g silikagelu. Sloupec se vymyje nejprve stejným objemem, jako je objem sloupce, odplyněného benzenu, a pak se vymývá 1700 ml odplyněné směsi benzenu a etheru (9 : 1). Pokračující elucí (1 100 ml) se získá jasně červený eluát, který po zahustění za sníženého tlaku poskytne 580 mg slabě purpurové pevné látky, z níž se po trituraci se směsí stejných dílů benzenu a etheru získá 370 mg pevného produktu o teplotě tání 154 až 156 °C. Tento produkt se skladuje pod dusíkem a v temnu. Izolované pevné látky představují směsí cis- a trans-forem sloučeniny uvedené v názvu.

Hmotnostní spektrum: m/e 345 (M⁺).

¹H NMR (100 MHz, deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

6,85 a 7,49 (1H, široký signál, OH),
5,67,
5,71,
5,85,
5,93 (d, J = 2 Hz, celkem 2H, aromatické vodíky pro cis/trans směs),
0,90 (t, 3H, koncový methyl),
1,12 až 4,43 (m, zbývající protony).

Příklad 2

d,1-5,6,6a β ,7,10,10a-hexahydro-1-acetoxy-

-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinalin-9(8H)-on

K intenzivně míchanému roztoku 0,1 g lithia v 750 ml kapalného amoniaku se přikape roztok 9,0 g d,1-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu. K zajištění trvalého modrého zbarvení směsi se během shora uvedeného přidávání po částech přidá dalších 0,1 g lithia. Reakční směs se 10 minut míchá a pak se modré zbarvení zruší přidáním nadbytku chloridu amonného. Nadbytek amoniaku se nechá odpařit a zbytek se vyjme směsí vody a ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 8,45 gramu surového produktu ve formě hnědě zbarvené pevné látky.

8,0 g tohoto surového produktu se při teplotě 0 °C suspenduje ve 48 ml methylenchloridu a k suspenzi se přidá 3,24 g N,N-ethylaminu. Po přidání 2,52 ml acetanhydridu se směs 30 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se zředí 300 ml methylenchloridu, methylenchloridová vrstva se oddělí, promyje se třikrát vždy 150 ml vody, jednou 100 ml sodného a jednou 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a methylenchlorid se odpaří. Získá se 13,7 g tmavě zbarveného oleje, který se podrobí chromatografií na sloupci 450 g silikagelu. Sloupec se postupně vymývá nejprve směsí stejných dílů etheru a hexanu, pak směsí etheru a hexanu v poměru 2 : 1 a nakonec etherem. Odebírají se frakce o objemu 18 mililitrů. Frakce 176 až 224 se spojí a zahustí se na olejovitý zbytek, který po krystalizaci z hexanu poskytne 3,24 g (výtěžek 32 %) trans-isomeru sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlých krystalů o teplotě tání 65,6 až 68 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 373 (M⁺).

IČ (KBr-technika):

5,82 (ketonický karbonyl),
5,75 (esterový karbonyl),
295 (NH) μ m.

Frakce 246 až 290 se spojí a zahustí se, čímž se získá 0,55 g (5 %) surového cis-isomeru sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje. Tento materiál se dále čistí shora popsanou sloupcovou chromatografií, čímž se získá čistý olejovitý cis-isomer.

Hmotnostní spektrum: m/e 373 (M⁺).

IČ (chloroform):

5,82 (ketonický karbonyl),
5,67 esterový karbonyl),
2,92 (NH) μ m.

Analýza: pro $C_{22}H_{31}O_4N$

vypočteno:

70,75 % C, 8,37 % H, 3,75 % N,

nalezeno:

70,90 % C, 8,54 % H, 3,79 % N.

Frakce 225 až 245 se spojí a odpaří se, čímž se získá 2,69 g (26 %) směsi cis- a trans-isomerů, která se rozdělí shora popsaným postupem.

Analogickým postupem se z d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolinu-9(8H)-onu připraví následující sloučeniny:

d,l-trans-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-acetoxy-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum: m/e 421 (M^+).

Analýza: pro $C_{26}H_{31}O_4N$

vypočteno:

74,08 % C, 7,41 % H, 3,32 % N,

nalezeno:

74,16 % C, 7,59 % H, 3,20 % N.

Isomer	Hydrochlorid teplota tání (°C)	m/e (M^+)	$R_f^a)$	C	Analýza ^{b)}	
					H	N
trans	107 až 110	435	0,74	68,92	7,17	2,86
cis	94 až 102	435	0,72	68,74	6,93	3,12

Legenda:

^{a)} chromatografie na tenké vrstvě v rozpouštědlovém systému tvořeném směsí stejných dílů benzenu a etheru,

^{b)} Analýza: pro $C_{27}H_{33}O_4N \cdot HCl$

vypočteno: 68,71 % C, 7,26 % H, 2,96 % N.

Obdobným způsobem jako v příkladu 2 se připraví rovněž následující sloučeniny:

d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-acetoxy-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum: m/e (M^+).

Analýza: pro $C_{26}H_{31}O_4N$

vypočteno:

74,08 % C, 7,41 % H, 3,32 % N,

nalezeno:

74,04 % C, 7,49 % H, 3,54 % N.

Analogickým způsobem se d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-6a-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on přemění na:

d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-acetoxy-6a-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on a

d,l-cis-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-acetoxy-6a-methyl-3-(5-fenyl-2-pentyl-oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on.

Tyto isomerní produkty se obecně známým postupem převedou na své hydrochloridy. Charakteristické údaje pro tyto soli jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Příklad 3

d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -oktahydro-1-acetoxy-9 β -hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin

K 200 ml methanolu se v dusíkové atmosféře přidá 7,57 g (0,20 mol) natriumborohydridu, směs se ochladí v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu zhruba na -75°C a asi 20 minut se míchá, přičemž se rozpustí buď všeche, nebo alespoň větší na natriumborohydridu. Roztok 8,71 g (0,02 mol) d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -hexahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(5-fenylpentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu v 88 ml tetrahydrofuranu se ochladí zhruba na -50°C a během 5 až 10 minut se přikape k roztoku natriumborohydridu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě zhruba -70°C a pak se vylije do směsi 1 000 ml vody, 45 g (0,80 mol) chloridu amonného, 250 ml drceného ledu a 250 ml ethylacetátu. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 200 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí jednou 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, vysušený extrakt se ochladí zhruba na 5°C a během 15 minut se k němu přikape 15 ml 1,5 N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (0,025 mol). Ze směsi se za míchání při 0 až 5°C vysráží hydrochlorid sloučeniny uvedené v názvu. Po půlhodinovém míchání se směs zfiltruje a sůl se vysuší při teplotě 25°C ve vakuu 7,2 Pa. Získá se 6,378 g (67,3 %) produktu tajícího za rozkladu při 195 až 198°C .

Alternativně se sloučenina uvedená v názvu připraví následujícím postupem.

d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -oktahydro-1-acetoxy-9 β -hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin

Heterogenní směs 3,0 g (7 mmol) d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu a 3,0 g 5% paládia na uhlí ve 30 ml methanolu se 3 hodiny hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově aparatuře za tlaku vodíku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a z methanolickeho filtrátu se odpařením za sníženého tlaku získá sloučenina uvedená v názvu.

Produkt se vyjme 300 ml ethylacetátu, roztok se ochladí na 0°C a přidá se k němu nadbytek nasyceného roztoku chlorovodíku v ethylacetátu, čímž se vysráží hydrochlorid sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky. Produkt se odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se.

d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on se připraví následujícím způsobem.

K roztoku 4,5 g (0,0115 mol) d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu ve 45 ml pyridinu se při teplotě místnosti přidá 45 ml acetanhydridu. Výsledný roztok se 3,5 hodiny míchá, pak se vylije do 250 ml vody s ledem a směs se extrahuje dvakrát vždy 250 ml diisopropyletheru. Spojené extrakty se promyjí třikrát vždy 200 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku na žlutohnědý olej, který ztuhne po poškrábání stěn nádoby skleněnou tyčinkou. Triturací pevného materiálu s n-heptanem se získá 2,0 g (výtěžek 40 %) 1-acetoxyderivátu, který po překrystalování z horké směsi chloroformu a n-hexanu (1:4) poskytne čistý ester o teplotě tání 136 až 140°C .

Hmotnostní spektrum: m/e 433 (M^+).

^1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

7,21 (šs, 5H, aromatické protony),
6,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{C}-\text{H}$),
5,97 (d, $J = 3$ Hz, 1H, proton v meta-poloze),
5,86 (d, $J = 3$ Hz, 1H, proton v meta-poloze),
2,27 [s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})$],
1,21 (d, $J = 7$ Hz, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{N}$,
 $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$),
1,49 – 4,51 (m, 14H, zbývající protony).

Příklad 4

d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin

Roztok 130 mg d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -oktahydro-1-acetoxy-9 β -hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolinu a 46 miligramů uhlíčitanu draselného ve 35 ml methanolu se míchá při teplotě místnosti. Po 30 minutách se reakční směs neutralizuje kyselinou octovou a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 100 ml etheru, roztok se postupně promyje dvakrát vždy 35 ml vody, jednou 35 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a jednou 40 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 96 mg d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a- α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolinu ve formě amorfní pevné látky tající za rozkladu při 80 až 100°C .

Hmotnostní spektrum: m/e 347 (M^+).

NMR spektrum (deuteriochloroform, 60 MHz) neobsahuje žádný signál pro acetoxy methyl a ^{13}C spektrum (chloroform neobsahuje žádný absorpční pás pro esterový karbonyl).

Analogickým způsobem se z odpovídajícího 1-acetoxyderivátu připraví d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin.

Hmotnostní spektrum: m/e 395 (M⁺).

Po konverzi na hydrochlorid se získá bílý práškový produkt o teplotě tání 151 až 156 °Celsia.

IČ (KBr-technika):

3,00, 4,00 (HN=), 6,10 a 6,25 μ m.

Obdobně se d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-methyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on hydrolyzuje na odpovídající 1-hydroxysloučeninu o teplotě tání 157 až 160 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 359 (M⁺).

Analýza: pro C₂₂H₃₃O₃N

vypočteno:

73,50 % C, 9,25 % H, 3,90 % N,

nalezeno:

73,16 % C, 9,14 % H, 3,85 % N.

Příklad 5

d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-3-(2-heptyloxy)-5-benzoyl-6 β -methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 812 mg d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu ve 2,5 ml pyridinu se za míchání přidá roztok 421 mg benzoylchloridu v 5 ml chloroformu. Po 2 hodinách se reakční směs vylije na led a dvakrát se extrahuje etherem. Spojené etherické extrakty se promyjí vodou a roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se, filtrát se zahustí a zbytek se krystaluje ze směsi etheru a petroletheru. Získá se d,l-trans-5,6,6a β -7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-3-(2-heptyloxy)-5-benzoyl-6 β -methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-on o teplotě tání 108 až 110 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 491 (M⁺).

Opakováním tohoto postupu se za použití ekvivalentního množství acetylchloridu namísto benzoylchloridu získá z příslušného benzo[c]chinolinu d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-3-(2-heptyloxy)-5-acetyl-6 β -methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-on.

Hmotnostní spektrum: m/e 433 (M⁺).

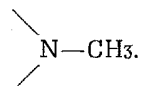
Příklad 6

d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-methyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 387 mg d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu ve 3 ml acetonitrilu, ochlazenému na 15 °C, se za míchání přidá nejprve 0,5 ml 37% vodného formaldehydu a pak 100 mg natriumkyanborohydridu. Přidáváním kyseliny octové se udržuje pH na neutrální hodnotě až do ukončení reakce, tj. do doby, kdy podle chromatografie na tenké vrstvě již není ve směsi přítomen žádný výchozí materiál. Produkt se izoluje následujícím způsobem.

K reakční směsi se přidá voda s ledem a ether, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se ještě jednou extrahuje etherem. Spojené etherické vrstvy se vysuší a odpaří se, čímž se získá žádaný d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-methyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on ve formě oleje.

¹H NMR spektrum (60 MHz), měřené v deuteriochloroformu, obsahuje charakteristický signál při 2,85 ppm pro



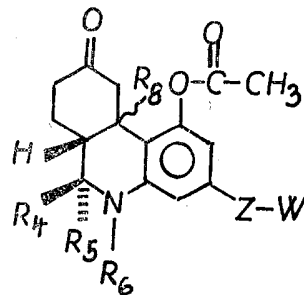
Analogickým způsobem se z příslušných reakčních složek připraví následující sloučeniny:

d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on ve formě oleje.

d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1,9-diacetoxy-5-methyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum: m/e 445 (M⁺).

Obdobným způsobem se rovněž připraví následující sloučeniny:



—Z—W	R ₄	R ₅	R ₆	R ₈	teplota tání (°C)	m/e (M ⁺)
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃	H	CH ₃	H	94—97 ¹⁾	449
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	CH ₃ CH ₃	H H	CH ₃ CH ₃	▲ H H	olej ²⁾ 102—103 ³⁾	449 435

Legenda:

1) jako hydrochlorid;

analýza: pro C₂₈H₃₅O₄N · HCl

vypočteno:

69,19 % C, 7,47 % H, 2,88 % N,

nalezeno:

68,72 % C, 7,18 % H, 2,74 % N.

2) Analýza: pro C₂₈H₃₅O₄N

vypočteno:

74,80 % C, 7,85 % H, 3,12 % N,

nalezeno:

74,66 % C, 8,05 % H, 2,66 % N.

Hydrochlorid taje při 69 až 75 °C.

3) Analýza: pro C₂₇H₃₃O₄N

vypočteno:

74,45 % C, 7,64 % H, 3,22 % N,

nalezeno:

73,89 % C, 7,51 % H, 3,04 % N.

Příklad 7

d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-
-1,9-dihydroxy-5-ethyl-6β-methyl-3-(2-
-heptyloxy)benzo[c]chinolin

K roztoku 100 mg lithialuminiuhydridu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu, chlazenému ve směsi vody a ledu, se přikape roztok 90 mg d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-1,9-dihydroxy-5-acetyl-6β-methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolinu ve 3 ml tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Přidají se nejprve ekvivalentní množství vody a pak ekvivalentní množství 3N hydroxidu draselného, vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se získá žádaný N-ethylderivát ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum: m/e 375 (M⁺).

Příklad 8

d,l-trans-5,6,6aβ,7,10,10aα-hexahydro-1-
-acetoxi-5-isobutyryl-3-(5-fenyl-2-pentyl-
oxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 450 mg (1,07 mmol) d,l-trans-5,6,6aβ,7,10,10aα-hexahydro-1-acetoxi-3-(5-fenyl-2-pentiloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu v 1,5 ml suchého pyridinu se při

teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře za míchání pomalu přidá roztok 114 mg (1,07 mmol) isobutyrylchloridu ve 20 ml chloroformu. Reakční směs se 5 hodin míchá a pak se vylije do 50 ml vody s ledem. Chloroformová vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 20 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se spojí, promyjí se nejprve dvakrát vždy 10 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a pak jednou 10 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se žlutý olejovitý zbytek, který stáním ztuhne a po tritraci s hexanem poskytne bílý krystalický produkt, který se izoluje filtrací. Po vysušení se získá 400 mg žádaného produktu o teplotě tání 128 až 129 °C. Zahuštěním hexanového filtrátu se získá dalších 121 mg olejovitého materiálu.

Příklad 9

d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-
-1,9β-diacetoxi-5-isobutyryl-3-(5-fenyl-2-
-pentyloxy)benzo[c]chinolin

K suspenzi 100 mg (2,6 mmol) lithialuminiuhydridu v 5 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře přidá roztok 213 mg (0,432 mmol) d,l-trans-5,6,6aβ,7,8,9,10,10aα-oktahydro-1-acetoxi-9β-hydroxy-5-isobutyryl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolinu v 5 ml tetrahydrofuranu. Směs se přes noc míchá, pak se k ní přidá 0,1 ml vody, 0,1 ml 15% roztoku hydroxidu sodného a 0,3 ml vody, výsledná směs se pod dusíkem zfiltruje a filtrační koláč se promyje dvakrát vždy 5 ml tetrahydrofuranu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a zahustí se na načervenalý olejovitý zbytek o hmotnosti 0,174 g.

Tento olejovitý materiál se pod dusíkem rozpustí v 1 ml pyridinu, roztok se ochladí na 0 °C a za míchání se k němu přidá 1 ml acetanhydridu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě 0 °C, pak se vylije do 25 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí na hnědý olejovitý zbytek o hmotnosti 184 mg. Tento olej se propláchne dusíkem a chromatografuje se na 40 g silikagelu za použití směsi

benzenu a etheru (9:1) jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 10 ml. Frakce 2 až 10 se spojí a zahustí se na olejovitý materiál o hmotnosti 109 mg.

Hmotnostní spektrum: m/e 521 (M^+).

Analýza: pro $C_{32}H_{43}O_4N$

vypočteno:

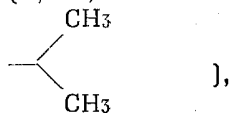
73,67 % C, 8,31 % H, 2,68 % N,

nalezeno:

74,33 % C, 8,89 % H, 2,23 % N.

1H NMR (60 MHz, deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

7,22 (s, 5H, aromatické protony),
6,05 (d, 1H, aromatický proton),
5,90 (d, 1H, aromatický proton),
4,90 (šs, 1H), 4,30 (šs, 1H),
3,10 (d, H, N—CH₂),
2,90 (d, 2H, N—CH₂),
2,70 (šs, 2H),
2,40 a 2,15 (s, 6H, 2-CH₃—COO—),
1,85 (šs, 2H, H₇ a H₈),
1,5 (m), 1,05 (d, 6H,



1,0—3,0 (široký signál, zbývající protony).

Příklad 10

A. d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-hydroxy-5-acetyl-6 β -methyl-9-methylen-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin

K roztoku 0,95 g (2,0 mmol) natriumhydridu v 50 ml dimethylsulfoxidu se při teplotě 50 °C přidá 742 mg (2,12 mmol) trifenylmethylfosfoniumbromidu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na 70 °C, načež se k ní přidá roztok 0,858 g (2,0 mmol) d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-acetyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu v 50 ml dimethylsulfoxidu. Výsledná směs se přes noc zahřívá na 70 °C, pak se ochladí a vylije se do vody s ledem obsahující 12,5 g hydrogenuhličitanu sodného. Vodná směs se extrahuje benzenem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Surový produkt se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a benzenu jako elučního činidla.

B. d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-5-acetyl-1-hydroxy-6 β -methyl-9-methylen-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin

Suspenze 0,94 g (0,039 molu) natriumhydridu (získaného promytím 1,87 g 50% disperze natriumhydridu v minerálním oleji suchým pentanem) v 57 ml dimethylsulfo-

xidu se 2,5 hodiny zahřívá na 50 °C. Po přidání 15,32 g (0,043 molu) trifenylmethylfosfoniumbromidu se směs 2 hodiny zahřívá na 60 °C, pak se k ní přidá roztok 1,86 g (0,004 molu) d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetoxy-5-acetyl-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu v 57 ml dimethylsulfoxidu, reakční směs se 30 minut zahřívá na 60 °C, pak se ochladí a vylije se do 200 ml vody s ledem obsahující 20 g hydrogenuhličitanu sodného. Vodná směs se extrahuje dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu, spojené organické vrstvy se promyjí 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se oranžově zbarvený olej, který podle chromatografie na tenké vrstvě obsahuje trifenylfosfinoxid. Tento produkt poskytne po vyčištění chromatografií na sloupci 125 g silikagelu, za použití směsi cyklohexanu a etheru (3:1) jako elučního činidla 1,251 g (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 174 až 176 °C.

Analýza: pro $C_{28}H_{35}O_3N$

vypočteno:

77,56 % C, 8,14 % H, 3,23 % N,

nalezeno:

77,29 % C, 7,96 % H, 3,22 % N.

IČ (KBr-technika):

2,98 (s),
3,34 (m),
3,38 (m),
3,44 (m),
6,10 (e),
6,24 (s),
6,58 (s),
6,90 (s) μ m.

Hmotnostní spektrum: m/e 433 (M^+).

1H NMR (60 MHz, deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

8,80 (s, 1H, fenol),
7,16 (m, 5H, aromatické protony),
6,32 (d, 1H, C₂—H),
6,09 (d, 1H, C₄—H),
4,64 (šs, 2H, vinylová skupina),
1,96 a 1,93 (2 s, 3H, amidický methyl),
1,27 a 1,25 (2 d, 3H, C₆—CH₃),
1,02 (d, 3H, methylová skupina v postranním řetězci),
0,9 až 4,5 (různé signály, zbývající protony).

Analogickým způsobem se z příslušného výchozího materiálu připraví d,l-cis-5,6,6a β ,7,10,10a β -hexahydro-5-acetyl-1-hydroxy-6 β -methyl-9-methylen-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin. Produkt o teplotě tání 168 až 169,5 °C rezultuje ve výtěžku 88 %.

Analýza: pro $C_{28}H_{35}O_3N$

vypočteno:

77,56 % C, 8,14 % H, 3,23 % N,

nalezeno:

77,25 % C, 8,14 % H, 3,12 % N.

1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

8,82 (s, 1H, fenol),
7,16 (m, 5H, aromatické protony),
6,36 (d, 1H, C_2-H),
6,12 (d, 1H, C_1-H),
4,68 (šs, 2H, vinylová skupina),
2,08 a 2,06 (2 s, 3H, amidický methyl),
1,22 a 1,20 (2 d, 3H, C_8-CH_3),
1,10 (d, 3H, methylová skupina v postranním řetězci),
1,50 až 4,50 (různé signály, zbývající protony).

IČ (KBr-technika):

2,95 (m),
3,36 (s),
61,0 (s),
6,33 (s),
6,88 (s),
7,20 (s),
7,35 (s),
8,50 (s) μm .

Příklad 11

d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-1-hydroxy-5-ethyl-9-hydroxymethyl-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]-chinolin

K roztoku 0,855 g (2 mmoly) d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-5-acetyl-6 β -methyl-9-methylen-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolinu ve 30 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 až 5 °C přikape 6 ml 1 M roztoku diboranu v tetrahydrofuranu (komplex boran-tetrahydrofuran). Po přidání se reakční směs nechá 30 minut reagovat při teplotě místnosti, načež se k ní k rozkladu nadbytku hydridu přidá voda.

Výsledná směs se na vodní lázni zahřeje na 50 °C a přidá se k ní nejprve 3 N hydroxid sodný (3 ml) a pak se k ní přikapou 3 ml 30% peroxidu vodíku. Po skončeném přidávání se směs nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 1,5 g uhličitany draselného a tetrahydrofuránová vrstva se oddělí. Vodná fáze se extrahuje vždy 10 ml tetrahydrofuranu, extrakty se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí na žádaný produkt, který se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi etheru a hexanu jako elučního činidla.

Příklad 12

Ethylenketal d,l-7,10-dihydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu a ethylenketal d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu

Suspenze 0,50 g (1,52 mmolu) d,l-trans-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu, 0,43 ml (7,70 mmolu) ethylenglykolu a 0,28 gramu (1,46 mmolu) monohydrátu p-toluen-sulfonové kyseliny ve 25 ml benzenu se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž voda vznikající jako vedlejší produkt se odstraňuje azeotropicky. Vzniklá tmavá suspenze se vyjme směsí etheru a nasyceného roztoku hydrogenuhlitanu sodného, organická vrstva se oddělí, promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na 50 g silikagelu za použití etheru jako elučního činidla. Odebírají se frakce o objemu 10 ml.

Frakce 12 až 18 se spojí a odpaří, čímž se získá 203 mg ethylenketalu hexahydroderivátu.

Hmotnostní spektrum: m/e 375 (M^+).

IČ (KBr-technika):

2,98 μm (překrývání pásů pro N—H a O—H).

1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

5,7 (s, 2H, aromatické protony),
4,0 (s, 4H, ethylenový zbytek ketalového seskupení) a signály pro zbývající protony).

Frakce 42 až 65 se spojí a zahustí se, čímž se získá 146 mg žluté pevné látky, která triturací se směsí stejných dílů etheru a pentanu poskytne 85 mg ethylenketalu 7,10-dihydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu o teplotě tání 171 až 173 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 371 (M^+).

IČ (chloroform):

2,98 μm (O—H).

1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

8,6 (s, 1H, aromatický proton na C_8),
6,6 a 7,0 (šd, 2H, aromatické protony),
4,1 (šs, 4H, ethylenketal),
3,9 (šs, 2H, methylen na C_{10}),
3,1 (t, 2H, C_7 -ethylen),
2,0 (št, 2H, C_8 -methylen), a další signály pro zbývající protony).

Analýza pro $C_{22}H_{29}O_4N$

vypočteno

71,13 % C, 7,87 % H, 3,77 % N,

nalezeno:

71,19 % C, 7,67 % H, 3,61 % N.

Analogickým způsobem se ethylenketal d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)-6-methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-onu převede na ethylenketal d,l-7,10-dihydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)-6-methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-onu.

Hmotnostní spektrum: m/e 385 (M^+).

1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

6,8 a 6,4 (2 dublety pro 1H, aromatické protony),
5,7 (šs, 1H, fenolický proton),
4,0 (šs, 4H, ethylenketal),
3,9 (šs, 2H, C_{10} -metylen),
3,1 (št, 2H, C_8 -metylen),
2,5 (s, 3H, 6- CH_3),
2,0 (št, 2H, C_7 -metylen), další signály pro zbývající protony.

Příklad 13

d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptylsulfinyl)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

Do směsi chloroformu a kyseliny octové v poměru 2 : 1 se vnesou ekvimolární množství m-chlorperbenzoové kyseliny a d,l-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptylthio)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu a reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Organická fáze se oddělí a po promytí vodou a vysušení síranem hořečnatým se odpaří k suchu. Získá se sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 14

d,l-trans-5,6,6a,7,10,10a-hexahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-heptylsulfonyl)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

Sloučenina uvedená v názvu se získá opakovaním postupu popsaného v příkladu 13, za použití dvou ekvivalentů m-chlorperbenzoové kyseliny nebo jiného vhodného oxidačního činidla na každý mol výchozího thioetheru.

Příklad 15

d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-(4-morfolin-butyryloxy)-6 β -methyl-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 0,51 g (1,5 mmolu) d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(2-

-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu ve 25 ml suchého methylenchloridu se přidá 0,315 g hydrochloridu 4-morfolinomásečné kyseliny (1,5 mmolu) a směs se v dusíkové atmosféře míchá při teplotě místnosti. K směsi se přikape 12,5 ml (1,5 mmolu) 0,1 M roztoku dicyklohexylkarbodiimidu v methylenchloridu, reakční směs se 24 hodiny míchá, pak se zfiltruje a odpaří se. Získá se sloučenina uvedená z názvu, která se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu.

Příklad 16

d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-1-(4-N-piperidylbutyryloxy)-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-hydrochlorid

K roztoku 1,0 g (2,53 mmolu) d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolinu ve 20 ml methylenchloridu, o teplotě 25 °C, se přidá 0,524 g (2,53 mmolu) hydrochloridu 4-N-piperidylmásečné kyseliny a 0,573 g (2,78 mmolu) dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se 6 hodin míchá při teplotě 26 °C, pak se 12 hodin chladí, načež se zfiltruje. Odpařením filtrátu a tritací zbytku s etherem se získá 1,3 g pevného monohydrochloridu.

IČ (KBr-technika):

2,95,
3,70,
5,65 (esterový karbonyl),
6,13,
6,27 μ m.

Část tohoto pevného produktu se podrobí preparativní chromatografii na vrstvě silikagelu o tloušťce 0,5 mm, v 10% methanolu v methylenchloridu. Získá se d,l-trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-1-(4-N-piperidylbutyryloxy)-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolinu ve formě volné báze.

1H NMR (60 MHz, deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

1,12 (d, $J = 7$ Hz, methyl v postranním řetězci na C_3),
1,25 (d, $J = 6$ Hz, C_8 -methyl),
5,84 (s, 2 arylové protony),
7,16 (s, 5H).

Reakcí této volné báze s nadbytkem chlorodíku v etheru se získá příslušný dihydrochlorid ve formě hygroskopického prášku.

Příklad 17

d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-(4-N-piperidylbutyryloxy)-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

K roztoku 550 mg (1,41 mmolu) d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu ve 26 ml methylenchloridu, o teplotě 25 °C, se přidá 291 mg (1,41 mmolu) hydrochloridu 4-N-piperidylmásečné kyseliny a 319 mg (1,55 mmolu) dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se 18 hodin míchá, pak se ochladí na 0 °C a zfiltruje se. Odpařením filtrátu a tritací odparku s etherem se získá 800 mg d,l-5,6,6a,7-tetrahydro-1-(4-N-piperidylbutyryloxy)-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on-hydrochloridu ve formě hygroscopického žlutého prášku.

IČ (chloroform):

2,92,
4,14 (HN⁺=),
5,69 (ester),
6,00,
6,20,
6,40 μ m.

Analogickým způsobem se z 4-N-morfolinomásečné kyseliny a d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolinu připraví d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1-(4-N-morfolinobutyryloxy)-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-hydrochlorid.

IČ (KBr-technika):

3,00,
3,75,
5,67 (esterový karbonyl),
6,15,
6,30 μ m.

Příklad 18

Ethylenketal d,l-7,10-dihydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)-6-methylbenzo[c]chinolin-9(8H)-onu.

K ledově chladnému roztoku 44 mg (2,0 mmoly) methylolithia ve 25 ml etheru se pomalu přidá roztok 371 mg (1,0 mmol) ethylenketalu d,l-7,10-dihydro-1-hydroxy-3-(2-heptyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu v 50 ml etheru. Takto získaný 5-lithio-6-methylderivát se rozpustí v suchém etheru a do roztoku se uvádí suchý kyslík. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se získá sloučenina uvedená v názvu.

Příklad 19

Obecný postup pro přípravu hydrochloridů

Do roztoku příslušného benzo[c]chinolinu se uvede nadbytek chlorovodíku, vyloučená sraženina se oddělí a překrystaluje se

z vhodného rozpouštědla, například ze směsi methanolu a etheru v poměru 1 : 10.

Tímto způsobem se připraví například následující sůl:

d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9 β -hydroxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-hydrochlorid o teplotě tání 191 až 193 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e = 437 (M⁺).

Analýza: pro C₂₇H₃₅O₄NCI

vypočteno:

63,48 % C, 7,70 % H, 2,89 % N,

nalezeno:

63,42 % C, 7,66 % H, 2,96 % N.

Příklad 20

d,l-trans-5,6,6a β ,7,10,10a α -hexahydro-1-acetyl-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on

3,49 g (0,008 molu) d,l-trans-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-onu se rozpustí ve 20 ml chloroformu prostého alkoholu, roztok se ochladí ve vodě s ledem a přidá se k němu nejprve 14 ml pyridinu vysušeného nad peletkami hydroxidu draselného a pak 0,95 ml (0,013 molu) acetylchloridu rozpuštěného v 5 ml chloroformu. Výsledný homogenní roztok se pak 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do 50 ml vody s ledem a extrahuje se dvakrát vždy 25 ml chloroformu. Spojené organické vrstvy se promyjí 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlitanu draselného, 25 ml vody, 25 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří se za sníženého tlaku k suchu. Vyčištěním zbytku chromatografií na 200 g silikagelu za použití směsi cyklohexanu a etheru (3 : 1) jako elučního činidla se získá 2,20 g (83,8 procenta) sloučeniny uvedené v názvu.

Analýza: pro C₂₉H₃₅O₅N

vypočteno:

72,90 % C, 7,39 % H, 2,80 % N,

nalezeno:

72,69 % C, 7,48 % H, 2,49 % N.

IČ (KBr-technika):

2,90 μ m (m),
3,38 μ m (s),
3,48 μ m (s),
5,62 μ m (s),
5,78 μ m (s),
6,00 μ m (s),
6,15 μ m (s),
6,30 μ m (s).

Hmotnostní spektrum: m/e 477 (M^+).

1H NMR (60 MHz, deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

- 7,20 (m, 5H, aromatické protony),
6,53 (d, 1H, C_2-H),
6,39 (d, 1H, C_4-H),
4,71 až 4,08 (m, 2H, methiny),
2,29 (s, 3H, acetátový methyl),
2,02 + 2,04 (2 s, 3H, amidový methyl),
1,25 + 1,23 (2 d, 3H, methyl na C_6),
1,12 (d, 3H, methyl v postranním řetězci),
3,20 až 1,36 (zbývající protony).

Analogickým způsobem se dl-cis-5,6,6a β -, 7,10a β -hexahydro-1-acetoxy-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on převede ve výtěžku 82 % na dl-cis-5,6,6a β -, 7,10a β -hexahydro-1-acetoxy-5-acetyl-6 β -methyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-9(8H)-on o teplotě tání 125 až 128 °C.

Analýza: pro $C_{29}H_{35}O_5N$

vypočteno:

72,90 % C, 7,39 % H, 2,80 % N,

nalezeno:

72,80 % C, 7,35 % H, 2,70 % N.

1H NMR (60 MHz, deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ v ppm):

- 7,22 (m, 5H, aromatické protony),
6,55 (2 d, C_2-H + C_4-H),
5,02 až 4,62 (m, 1H, C_6 -methin),
4,52 až 4,12 (m, 1H, methin v postranním řetězci),
2,28 (s, 3H, acetátový methyl),
2,11 + 2,13 (3H, amidový methyl),
1,26 + 1,28 (3H, methyl na C_6),
1,22 (d, methyl v postranním řetězci),
3,42 až 1,65 (zbývající protony).

IČ (KBr-technika):

- 2,95 μm (s),
3,43 μm (s),
5,65 μm (s),
5,81 μm (s),
6,02 μm (s),
6,16 μm (s),
6,32 μm (s),
6,70 μm (s).

Hmotnostní spektrum: m/e 477 (M^+).

Příklad 21

(2'R,6S,6aR,9R,10aR)-(—)-1-acetoxy-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-9-hydroxy-5,6-dimethyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin

K roztoku 1,0 g (0,0021 molu) (2'R,6S,6aR,9R,10aR)-(—)-1-acetoxy-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahydro-9-hydroxy-6-methyl-3-

-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-hydrochloridu ve 30 ml chloroformu se přidá 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a směs se 5 minut míchá při teplotě místnosti. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje 20 ml chloroformu. Spojené chloroformové vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá příslušná volná báze ve formě bezbarvého pěnovitého materiálu.

Tento pěnovitý produkt se rozpustí ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu, k roztoku se přidá 1,05 g 5% paládia na uhlí, 1,05 ml (0,018 molu = 8,7 ekvivalentu) ledové kyseliny octové a 15,8 ml (0,20 molu = 100 ekvivalentů) 37% vodného formaldehydu, směs se vnese do Parrovovy aparatury a 50 minut se hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu křemelinu, která se důkladně promyje ethylacetátem. Filtrát se zředí ethylacetátem na objem 150 ml a postupně se promyje třikrát vždy 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, třikrát vždy 75 ml vody a jednou 75 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se viskózní žlutý olej, který se podrobí chromatografii na 50 g silikagelu (0,04 až 0,63 milimetru), za použití směsi stejných dílů toluenu a diethyletheru jako elučního činidla. Obdobné frakce se spojí a odpaří se ve vakuu na bezbarvý olejovitý zbytek, který se znovu rozpustí v 50 ml diethyletheru. Do tohoto roztoku se v dusíkové atmosféře za míchání uvádí suchý chlorovodík. Vyloučený bílý pevný produkt se v dusíkové atmosféře odfiltruje a 24 hodiny se suší při teplotě místnosti ve vakuu 13 Pa. Získá se 0,45 g (44 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 90 až 95 °C.

NMR (deuterochloroform):

2,73 ppm (s, 3H, $N-CH_3$).

IČ (KBr-technika):

4,25 μm ($-NH^+Cl^-$),



5,61 μm ($-O-C-CH_3$).



Analýza: pro $C_{28}C_{37}O_4N \cdot HCl$

vypočteno:

68,90 % C, 7,85 % H, 2,87 % N,

nalezeno:

68,60 % C, 7,92 % H, 2,77 % N.

$[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$ ($c = 1,0$, methanol).

Hmotnostní spektrum: m/e 451 (M^+).

Obdobným způsobem se připraví následující sloučeniny:

dl-acetoxy-5,6,6a β ,7,8,9,10,10a α -oktahydro-9 β -hydroxy-5,6 β -dimethyl-3-(1,1-dimethylheptyl)benzo[c]chinolin-hydrochlorid o teplotě tání 129 až 130 ° (rozklad).

Hmotnostní spektru: m/e 415 (M⁺, 100 %).

IČ (KBr-technika):

5,67 μ m (—C—CH₃).



dl-acetoxy-5,6,6a β ,7,8,9,10a α -oktahydro-9 β -hydroxy-5-methyl-6 β -n-butyl-3-(5-fenyl-2-pentyloxy)benzo[c]chinolin-hydrochlorid o teplotě tání 106 až 108 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 493.

Analýza: pro C₃₁H₄₄O₄N · HCl

vypočteno:

70,21 % C, 8,37 % H, 2,6 % N,

nalezeno:

70,02 % C, 8,43 % H, 2,6 % N.

Příklad 22

Příprava dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu

Suspenze 47,4 g (0,10 molu) dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin-hydrochloridu v 500 ml chloroformu se za míchání v dusíkové atmosféře ochladí na 0 °C a přidá se k ní nejprve 250 ml pyridinu a pak 58 ml (0,50 molu) benzoylchloridu v 500 ml chloroformu. Výsledný homogenní roztok se 1 hodinu zahřívá na parní lázni k varu pod zpětným chladičem, pak se vylije na drce-ný led a extrahuje se chloroformem. Organické extrakty se spojí, postupně se promyjí dvakrát vždy 500 ml vody, 10 % kyselinou chlorovodíkovou, 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a 500 mililitry nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 119 g nažloutlého oleje, který po chromatografii na 2 000 g silikagelu za použití 20% ethylacetátu v cyklohexanu jako elučního činidla poskytne 50,5 g (78 %) dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu o teplotě tání 125 až 130 °C.

Analýza: pro C₄₁H₄₃O₆N

vypočteno:

76,24 % C, 6,72 % H, 2,17 % N,

nalezeno:

76,35 % C, 6,92 % H, 2,19 % N.

V následující části je popsáno oddělování dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu a dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 α -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu.

Překrystalováním 50,5 g dl-5,6,6a β ,8,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu ze 2 litrů 2-propanolu se získá 23,8 g bílé pevné látky o teplotě tání 136 až 138 °C, která po dvojnásobném překrystalování z 2-propanolu a jednonásobném překrystalování z acetonitrilu poskytne 5,7 g dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu o teplotě tání 148 až 149 °Celsia.

Filtrát z prvního překrystalování dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu z 2-propanolu se odpaří na bílý pěnovitý zbytek, který tritrací s 500 ml etheru poskytne 12,9 g bílé pevné látky tající při 129 až 132 °Celsia. Tento pevný materiál se ještě dvakrát trituruje s etherem, čímž se získá 3,8 gramu dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 α -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu o teplotě tání 139 až 141 °Celsia.

Příprava dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin-hydrochloridu

K míchanému roztoku 2,0 g (5,3 mmolu) lithiimaluminiumhydridu ve 150 ml tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře během 5 minut přikape roztok 5,7 g (8,8 mmolu) dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu ve 112 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a opatrně se vylije do ledově chladné směsi 1 125 ml 5% vodné kyseliny octové a 2 250 ml etheru. Dvoufázová směs se 10 minut míchá, načež se vrstvy oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dalšími 500 ml etheru,

spojené etherické extrakty se postupně promyjí třikrát vždy 500 ml vody, dvakrát vždy 500 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a jednou 500 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 5,4 g dl-5-benzyl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)-benzo[c]chinolinu ve formě načervenalého oleje.

dl-5-benzyl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin se ihned vyjme 450 ml methanolu a hydrogenuje se v přítomnosti 4,27 g paládia na uhlí 3 hodiny za atmosférického tlaku. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření methanolu se získá dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin. dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1,9-dihydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin se okamžitě rozpustí ve 210 ml methylenchloridu, roztok se v dusíkové atmosféře ochladí na 0 °C a postupně se k němu přidá 1,35 ml triethylaminu, 1,19 g (9,7 mmolu) 4-dimethylaminopyridinu a nakonec 0,834 ml (8,8 mmolu) acetanhydridu. Po třicetiminutovém míchání se reakční směs vylíje do 250 ml vody a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se ještě jednou extrahuje methylenchloridem, spojené methylenchloridové vrstvy se postupně promyjí dvakrát vždy 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, 150 ml vody a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Chromatografií odparku na 300 g silikagelu za použití 33% etheru v toluenu jako elučního činidla se získá 1,4 g dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -

-methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu ve formě volné báze. Reakcí dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)-benzo[c]chinolinu v etheru s plynným chlorovodíkem se získá 795 mg dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1 β -methyl-4-fenylbutoxy)-benzo[c]chinolin-hydrochloridu tajícího po odfiltrování a tritraci s acetone m při 213 až 215 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 437 (M⁺, 100 %).
Analýza: pro C₂₇H₃₅O₄N · HCl

vypočteno:

68,42 % C, 7,66 % H, 2,96 % N,

nalezeno:

68,48 % C, 7,63 % H, 3,05 % N.

Analogickým způsobem se z 3,8 g dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-5-benzoyl-9-benzoyloxy-6 β -methyl-3-(1 α -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolinu získá 1,1 g dl-5,6,6a β ,7,8,9 α ,10,10a α -oktahydro-1-acetoxy-9-hydroxy-6 β -methyl-3-(1 α -methyl-4-fenylbutoxy)benzo[c]chinolin-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 202 až 205 °C.

Hmotnostní spektrum: m/e 437 (M⁺, 100 %).

Analýza: pro C₂₇H₃₅O₄N · HCl

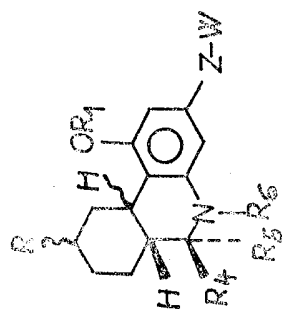
vypočteno:

68,42 % C, 7,66 % H, 2,96 % N,

nalezeno:

68,20 % C, 7,56 % H, 3,04 % N.

Analogickými postupy jako v předcházejících příkladech se připraví rovněž následující sloučeniny:



R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	6a,10a	R	Z—W	vypočteno			analýza			nalezeno	m/e (M ⁺)	teplota tání (°C)
							C	H	N	C	H	N			
COCH ₃	C ₂ H ₅	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	68,88	7,85	2,87	67,58	7,52	2,87	451	154—157	
COCH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	69,82	8,20	2,71	70,05	8,44	2,66	479	195—196	
COCH ₃	n-C ₅ H ₁₁	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	70,23	8,37	2,64	70,04	8,16	2,59	493	209—210	
COCH ₃	n-C ₆ H ₁₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	70,61	8,53	2,58	68,75	8,19	2,51	507	196—199	
COCH ₃	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	72,39	7,51	2,48	72,33	7,38	2,50	527	199—200	
COCH ₃	n-C ₃ H ₇	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	69,79	8,21	2,72	69,76	8,16	2,74	479	154—156	
COCH ₃	n-C ₄ H ₉	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	70,21	8,37	2,64	71,02	8,43	2,66	493	106—108	
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	C(CH ₃)(CH ₂) ₅ CH ₃	69,06	9,37	3,10	67,27	8,97	2,88	415	129—130 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	H	trans	β-OH	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	74,77	9,79	3,49	70,47	9,24	3,24	401	114—115	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	66,73	7,00	3,24	66,27	6,93	3,18	395	210—212	
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ (2A, levo)	68,90	7,85	2,87	68,60	7,92	2,77		152—154 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ (2A, levo)	68,42	7,66	2,96	68,18	7,61	2,96		145—154 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ 2B, levo]	68,42	7,66	2,96	68,09	7,47	2,94		224—225 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ [2B]	68,42	7,66	2,96	68,48	7,63	3,05	437	213—215 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ (2A)	68,42	7,66	2,96	68,20	7,66	3,04	437	202—205 (r)	
COCH ₃	H	n-C ₄ H ₉	H	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	67,33	7,23	3,14	67,60	7,22	3,06	479	ole]	
COCH ₃	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	α-OH	O(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	68,88	7,85	2,87	68,42	7,78	2,74	409	138—140 (r)	
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	68,88	7,85	2,87	68,55	7,77	2,86	451	159—162	
COCH ₃	CH ₃	H	CH ₃ ⁽¹⁾	cis	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	68,88	7,85	2,87	68,55	7,77	2,86	451	114—119 (r)	

R ₁	R ₄	R ₅	R ₆	6a,10a	R	Z-W	analýza				m/e	teplota tání
							vypočteno				(M ⁺)	(°C)
							C	H	N	C	H	N
H	CH ₃	H	COCH ₃	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	74,11	8,06	3,20	74,11	7,84	3,28
H	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	69,69	7,94	3,25	64,69	7,46	3,02
H	CH ₃	H	H ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	69,49	7,94	3,25	67,07	7,45	3,16
H	CH ₃	H	CH ₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	69,99	8,14	3,14	70,11	8,21	3,14
H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	71,34	8,84	2,79	70,33	8,36	2,91
H	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	74,49	8,22	2,48	73,37	8,04	2,24
H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	71,74	8,84	2,79	70,74	8,57	2,82
H	CH ₃	H	n-C ₆ H ₁₃ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	72,11	8,99	2,72	71,05	8,68	2,80
H	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	70,92	8,51	2,96	68,69	8,20	2,89
H	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	74,20	7,94	2,55	73,82	7,99	2,70
H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	73,91	7,90	2,61	72,24	7,72	2,49
H	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	70,47	8,33	3,05	69,65	8,34	3,29
H	CH ₃	H	C ₂ H ₅ ⁽¹⁾	trans	β-OH	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅						

Legenda:

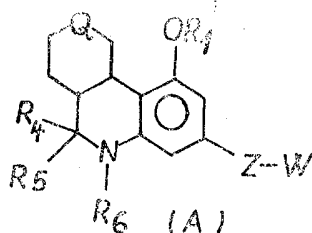
{r} = rozklad

2A označuje jeden a 2B druhý z obou možných diastereomerů v postranním řetězci Z-W, jejichž absolutní stereochemie nebyla dosud zjištěna

„levo“, resp. „dextro“ označuje směs optické otáčivosti (—), resp. (+)

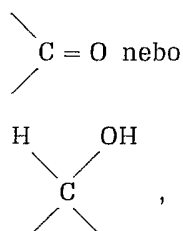
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových benzo[c]cholinů obecného vzorce A



ve kterém

Q znamená skupinu



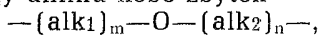
R₁ představuje atom vodíku, acetylovou skupinu nebo piperidinobutyrylovou skupinu,

R₄ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $-(CH_2)_z-C_6H_5$, kde z je číslo o hodnotě 1 až 4,

R₅ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

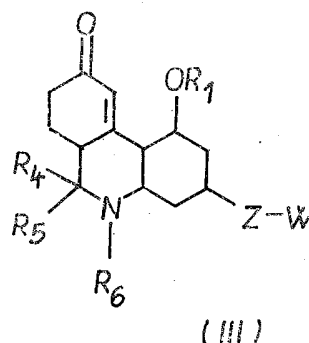
R₆ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, acetylovou skupinu nebo isobutyrylovou skupinu,

Z představuje alkylenovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek



kde alk_1 a alk_2 jsou stejné nebo rozdílné a znamenají vždy alkylovou skupinu s nejvýše 9 atomy uhlíku a m a n nezávisle na sobě mají vždy hodnotu 0 nebo 1, a

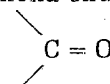
W znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce III



ve kterém

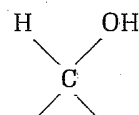
R₁, R₄, R₅, R₆, Z a W mají shora uvedený význam, a výsledná sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce A, ve kterém Q znamená skupinu



a R₁, R₄, R₅, R₆, Z a W mají význam jako v bodu 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce A, ve kterém Q znamená skupinu



a R₁, R₄, R₅, R₆, Z a W mají význam jako v bodu 1, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.