



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

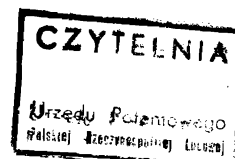
Int. Cl.⁴ C07D 471/04
C07C 13/60

Zgłoszono: 83 03 11 (P. 245846)

Pierwszeństwo: 82 03 16 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 84 08 27

Opis patentowy opublikowano: 1987 11 30



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych heksahydripirolo
[1,2-a] chinoliny, heksahydro-1H-pirydo [1,2-a] chinoliny
lub oktahydrofenantrenu**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych heksahydripirolo [1,2-a] chinoliny, heksahydro-1H-pirydo [1,2-a] chinoliny lub oktahydrofenantrenu o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki mają dalej podane znaczenie, a także farmakologicznie dopuszczalnych, kationowych soli tych związków oraz farmakologicznie dopuszczalnych addycyjnych soli tych związków z kwasami. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (CUM), a zwłaszcza jako środki przeciwbólowe przeznaczone dla ssaków, w tym ludzi.

Mimo dostępności pewnej liczby środków przeciwbólowych, prowadzi się nadal poszukiwania nowych i ulepszonych środków tego typu, co wskazuje na brak takiego środka, który zwalczałby ból o różnym stopniu natężenia przy minimalnym występowaniu działań ubocznych. Najpopularniejszy środek, to jest aspiryna, nie ma praktycznej wartości jako lek przeciw ostrym bólom, a przy tym znany jest z wielu niepożądanych efektów ubocznych. Inne silniej działające środki przeciwbólowe, takie jak d-propoxyphone, kodeina i morfina, mogą powodować uzależnienie lekowe. Tak więc zapotrzebowanie na ulepszone leki przeciwbólowe o silniejszym działaniu jest oczywiste.

W opisie patentowym St. Zj. Ameryki nr 4 188 495 ujawniono działające przeciwbólowo 1,9-dwuhydroksyoktahydrofenantreny, 1-hydroksyoktahydrofenantrenony-9 i ich pochodne, wytwarzane ze związków wyjściowych o ogólnym wzorze 2, w którym M_a oznacza grupę CH_2 , R_a i R_b oznaczają pewne grupy alkilowe i aralkilowe, a R_c i Z_a mają wiele znaczeń odpowiadających podanym tu znaczeniom odpowiednio R_1 i Z_1 .

W opisie patentowym St. Zj. Ameryki nr 4 260 764 ujawniono związki o wzorze 2, w którym M_a oznacza grupę o wzorze NR_d , w którym R_d oznacza atom wodoru lub pewne grupy alkilowe, aralkilowe, karboksyalkilowe lub acylowe, a R_a , R_b , R_c i Z_a mają wyżej podane znaczenie. Ujawniono także różne podstawione dodekahydrotrójfenyiany, dekahydro-1H-cyklopehta [1] fenantreny, dekahydro-1H-pirydo [1,2-f] fenantrydyny i dekahydripirolo [1,2-f] fenantrydyny wykazujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy.

Zastosowaną tu nomenklaturę oparto na nomenklaturze Rigaudy i Klesney'a, IUPAC, Nomenclature of Organic Chemistry, wydanie z 1979 r., Permangon Press, Nowy Jork, z uwzględnieniem symboli R i S, określających stereokonfigurację absolutną oraz symboli R* i S*, określających stereokonfigurację względną. We wzorach strukturalnych wiązania przedstawione liniami przerywanym i lub pogrubionymi obrazują stereokonfigurację względną, o ile nie podano inaczej.

Obecnie stwierdzono, że pewne pochodne heksahidropirolu [1,2-a] chinoliny, heksahydro-1H-pirydo [1,2-a] chinoliny i oktahydrofenantrenu są użyteczne jako przeznaczone dla ssaków trankwilizery, środki przeciwdrgawkowe, diuretyki, środki przeciwbiegunkowe, środki przeciwkaszlowe i środki stosowane w leczeniu jaskry. Podane ssakom, w tym ludziom, związki te działają szczególnie skutecznie jako środki przeciwbólowe i środki leczące lub zapobiegające wymiotom i mdłościom, zwłaszcza wywołanym podaniem leków przeciwnowotworowych. Związki te nie mają działania narkotycznego i nie wywołują uzależnienia lekowego.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym gdy M oznacza atom azotu, to t oznacza 1 lub 2, a gdy M oznacza grupę CH, to t oznacza 2, a Z₁ oznacza grupę 5-fenyl-2-pentylloksylową.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że związek o wzorze 3, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, R₄ oznacza grupę metylową lub etylową, przy czym jeżeli M oznacza atom azotu, to R₁₆ i R₁₇ oznaczają atomy wodoru lub razem tworzą karbonylowy atom tlenu, natomiast jeżeli M oznacza grupę CH, to R₁₆ i R₁₇ oznaczają atomy wodoru, a Z₁ i t mają wyżej podane znaczenie, redukuje się w obecności rozpuszczalnika środkiem redukującym wybranego spośród wodorków metalu, korzystnie wodorkiem litowo-glinowym lub wodorem w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, korzystnie palladu, albo na tym, że związek o wzorze 4, w którym linia przerywana oznacza wiązanie lub brak wiązania, a M, R₁₆, R₁₇, Z₁ i t mają wyżej podane znaczenie, redukuje się w obecności rozpuszczalnika środkiem redukującym wybranym spośród wodorków metalu, korzystnie wodorkiem litowo-glinowym, wodorem w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, korzystnie palladu, lub metalicznym litem, w bezwodnym ciekłym amoniaku.

Sposób według wynalazku przeprowadza się korzystnie redukując związek o wzorze 3, w którym Z₁ oznacza grupę o wzorze 5, w którym jeden z podstawników R₁₃ i R₁₄ oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę metylową, przy czym korzystnie R₁₃ oznacza atom wodoru, a R₁₄ oznacza grupę metylową.

Proces prowadzi się korzystnie stosując jako rozpuszczalnik czterowodorofuran, a jako środek redukujący wodorek litowo-glinowy, w przypadku związku wyjściowego o wzorze 3, a w przypadku związku wyjściowego o wzorze 4 metaliczny lit i bezwodny, ciekły amoniak.

Układ pierścieni i numeracja atomów stosowane w opisie oparte są na układzie pierścieni i numeracji atomów pirolu [1,2-a] chinoliny o wzorze 6, pirydylo [1,2-a] chinoliny o wzorze 7 i fenantrenu o wzorze 8.

Zakresem wynalazku objęte są także farmakologicznie dopuszczalne, addycyjne sole związków o wzorze 1 z kwasami. Określenie „farmakologicznie dopuszczalna addycyjna sól z kwasem” oznacza sól związku o wzorze 1 zawierającego atom azotu. Przykładami takich kwasów są kwas: octowy, benzoesowy, bromowodorowy, solny, cytrynowy, sulfasalicylowy, winowy, glikolowy, malonowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, 2-hydroksy-3-naftoesowy, embonowy, salicylowy, ftalowy, bursztynowy, glukonowy, migdałowy, mlekowy, siarkowy, fosforowy, azotowy i metanosulfonowy.

Związki o wzorze 1 zawierają centra asymetrii na atomie węgla związanym w pierścieniu z M. Zakresem wynalazku objęte są racematy, mieszaniny diastereoizomeryczne, czyste enancjomery i poszczególne diastereoizomery o wzorze 1. Użyteczność mieszanin racemicznych lub diastereoizomerycznych oraz czystych enancjomerów i diastereoizomerów określa się prowadząc opisanie dalej próby biologiczne.

Jak wspomniano powyżej, związki wytwarzane sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne jako środki przeciwbólowe, przeciwwymiotne i przeciw mdłościom, przeznaczone dla ssaków, w tym ludzi. Sposób usuwania bólu, oraz leczenia lub zapobiegania wymiotom i mdłościom u ssaków polega w każdym przypadku na doustnym lub pozajelitowym podaniu skutecznej ilości związku o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli.

Związkom o wzorze 1 i ich solom można nadawać postać leku przeciwbólowego lub leku leczącego albo zapobiegającego wymiotom i mdłościom. Preparaty takie zawierają skuteczną ilość związku wytwarzanego sposobem według wynalazku oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik. Sposób według wynalazku ilustruje schemat na rysunku.

Enancjomeryczne lub racemiczne związki wyjściowe o ogólnym wzorze 9, w którym t , M i Z_1 mają wyżej podane znaczenie, a R_{15} oznacza grupę benzylową lub metylową, poddaje się cyklizacji w warunkach odwadniających, otrzymując odpowiednie trójpierścieniowe ketony o wzorze 10. W typowej reakcji tego rodzaju związek o wzorze 9 poddaje się działaniu mieszaniny kwasu octowego i bezwodnika octowego lub mieszaniny kwasu trójfluorooctowego i bezwodnika trójfluorooctowego użytej w molowym nadmiarze w temperaturze około 0–100°C, do chwili zasadniczo pełnego przebiegu reakcji, co na ogół trwa od kilku minut do kilku godzin. Substancje lotne odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt wyodrębnia znanymi metodami ekstrakcji i w razie potrzeby oczyszcza drogą krystalizacji lub metodami chromatograficznymi.

W drugim etapie sekwencji reakcji zilustrowanej schematem keton o wzorze 10 poddaje się reakcji Reformackiego, to jest reakcji z α -chlorowcoestrem lub α -chlorowconitrylem, w obecności metalicznego cynku, a korzystnie z estrem kwasu litooctowego lub litoacetonitrylem o wzorze $LiCH_2Q_1$, w którym Q_1 oznacza grupę cyjanową lub grupę o wzorze $COOR_4$, a którym R_4 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla. Dokładny opis reakcji Reformackiego można znaleźć np. w Rathke, *Organic. Reactions*, 22, 423–460 (1975).

Stosowane w celu wytworzenia pośrednich związków o wzorze 11 korzystne reagenty o wzorze $LiCH_2Q_1$ można wytworzyć jedną z kilku znanych metod, np. podaną przez Piesera w „*Reagents for Orga-Chemistry*“, Wiley-Interscience, Nowy Jork, Vol. 3, 1972. Korzystna, wymieniona w tej publikacji metoda polega na reakcji dwualkiloamidku litu i estru kwasu octowego lub nitrylu o wzorze CH_3Q_1 w obojętnym środowisku reakcji rozpuszczalniku. Szczególnie korzystnym dwualkiloamidkiem litu jest dwucykloheksyloamided litu. Związek ten wytwarza się np. z równomolowych ilości n -butylolitu i dwucykloheksyloaminy, w obojętnym środowisku reakcji rozpuszczalniku. W typowej reakcji oba reagenty kontaktuje się z sobą w bezwodnych warunkach i atmosferze obojętnej, np. w atmosferze azotu, w temperaturze od 80°C do -70°C, w obojętnym środowisku reakcji rozpuszczalniku. Do powstałej zawiesiny dodaje się równomolową ilość związku o wzorze CH_3Q_1 w tej samej temperaturze. Powstały związek o wzorze $LiCH_2Q_1$ poddaje się bezpośrednio reakcji z ketonem o wzorze 10, w obojętnym środowisku reakcji rozpuszczalniku i także w temperaturze od -80°C do -70°C. Reakcja zachodzi do końca na ogół w ciągu około 1–10 godzin, po czym dodaje się równoważną ilość słabego kwasu, np. kwasu octowego, w celu rozłożenia soli litowej produktu. Następnie produkt wyodrębnia się znanymi metodami, a w razie potrzeby oczyszcza się tak, jak to opisano powyżej. Odpowiednimi obojętnymi w środowisku reakcji rozpuszczalnikami mogą być rozpuszczalniki wspomniane w przypadku reakcji z chlorowcoestrem lub chlorowconitrylem.

5,5-/lub 6,6-/Hydroksy- CH_2Q_1 -dwupodstawiony związek o wzorze 11, otrzymany w wyżej omówiony sposób, poddaje się następnie hydrogenolizie i reakcji usuwania grupy metylowej lub benzylowej R_{15} , zabezpieczającej grupę hydroksylową. Otrzymuje się związek o wzorze 12, związek o wzorze 13 lub ich mieszaninę. Hydrogenolizę związku o wzorze 11, w którym Q_1 oznacza grupę $COOR_4$, prowadzi się zazwyczaj za pomocą wodoru w obecności katalizatora typu metalu szlachetnego. Przykładami odpowiednich metali szlachetnych są nikiel, pallad, platyna i rod. Katalizator stosuje się na ogół w ilości katalitycznej, np. około 0,01–10% wagowych, korzystnie około 0,1–2,5% wagowych w przeliczeniu na masę związku o wzorze 11. Często wygodne jest zdyspergowanie katalizatora w obojętnym nośniku, przy czym szczególnie korzystnym katalizatorem jest pallad zdyspergowany w takim obojętnym nośniku jak węgiel.

Jedną z korzystnych metod prowadzenia omawianej przemiany jest mieszanie lub wytrząsanie roztworu związku o wzorze 11 w atmosferze wodoru, w obecności jednego z wyżej wymienionych katalizatorów typu metali szlachetnych. Odpowiednimi rozpuszczalnikami w reakcji hydrogenolizy są rozpuszczalniki, które w znacznym stopniu rozpuszczają wyjściowy związek o wzorze 11, nie ulegając przy tym same uwodornieniu lub hydrogenolizie. Przykładami takich rozpuszczalników są niższe alkanole, takie jak metanol, etanol i izopropanol, eter, takie jak eter etylowy, tetrahydrofuran, dioksan i 1,2-dwumetoksyetan, estry o niskiej masie cząsteczkowej, takie jak octan etylu

butylu, III-rzęd.-amidy, takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid i N-metylopirolidon, a także mieszaniny tych rozpuszczalników. Wprowadzanie gazowego wodoru do środowiska reakcji realizuje się zazwyczaj prowadząc reakcję w szczelnie zamkniętym naczyniu zawierającym związek o wzorze 11, rozpuszczalnik, katalizator i wodór. Ciśnienie wewnątrz naczynia może wynosić około 98,1-9810 kPa. Korzystne ciśnienie w przypadku, gdy atomosferę wewnątrz naczynia stanowi zasadniczo czysty wodór, wynosi około 196,2-490,5 kPa. Hydrogenolizę prowadzi się na ogół w temperaturze około 0-60°C, korzystnie około 25-50°C. W warunkach korzystnego ciśnienia i korzystnej temperatury reakcja dobiega końca w ciągu kilku godzin, np. w ciągu około 2-24 godzin.

Produkt wyodrębnia się znanymi metodami, np. odsąca się katalizator i odparowuje rozpuszczalnik, względnie produkt rozdziela się między wodę i nie mieszącą się z wodą rozpuszczalnik i odparowuje wysuszony ekstrakt.

Gdy w reakcji hydrogenolizy wyjściowym związkiem jest związek o wzorze 11, w którym R_{15} oznacza atom wodoru lub grupę benzylową, a Q_1 oznacza grupę $COOR_4$, to wówczas jako produkt otrzymuje się zazwyczaj mieszaninę odpowiedniego kwasu karboksylowego lub jego estru o wzorze 14 oraz laktonu o wzorze 15, otrzymanego przez eliminację ugrupowania R_4OH ze związków o wzorach 14, 13 lub 12, w których R_{15} oznacza atom wodoru. Mieszaninę tę można używać bezpośrednio lub można ją rozdzielać znanymi sposobami, np. drogą krystalizacji i/lub chromatografowania na żelu krzemionkowym.

Oczywiście, gdy związkiem wyjściowym w reakcji hydrogenolizy jest związek o wzorze 11, w którym R_{15} oznacza zdefiniowaną powyżej grupę alkilową, a Q_1 oznacza grupę $COOR_4$, to wówczas jedynym produktem jest R_{15} — podstawiony związek o wzorze 13. Po usunięciu grupy R_{15} zabezpieczającej grupę hydroksylową, przeprowadzonym znaną metodą rozszczepiania eterów, np. drogą reakcji z HBr i kwasem octowym, uzyskuje się związek o wzorze 14 lub jego mieszaninę z laktonem o wzorze 15.

Zgodnie z korzystnym sposobem przemiany związków o wzorze 11, w którym Q oznacza grupę cyjanową, w odpowiedni związek o wzorze 14, związek o wzorze 11 odwadnia się najpierw otrzymując pochodną 4-cyjanometylenową i pochodną tę uwodornia się przy użyciu magnezu w metanolu, otrzymując związek o wzorze 13 o zabezpieczonej grupie hydroksylowej, z którego następnie usuwa się grupę zabezpieczającą.

Odwodnienie nitrylu o wzorze 11 prowadzi się w obojętnym środowisku reakcji rozpuszczalniku, np. w benzenie, toluenie lub eterze etylowym. Do roztworu wyjściowego 4-hydroksy-związku dodaje się pochłaniacz wody, np. sita molekularne oraz katalityczną ilość kwasu metanosulfonowego, po czym mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej, na ogół w ciągu nocy. Odwodniony produkt wyodrębnia się znanymi metodami i redukuje w metanolu w obecności metalicznego magnezu w temperaturze od -10 do 30°C. Reakcja dobiega końca na ogół w ciągu około 4-48 godzin. Zabezpieczającą grupę benzylową usuwa się drogą katalitycznej hydrogenolizy w wyżej opisany sposób.

Związki o wzorze 14 ($Q_1 = COOR_4$) i związki o wzorze 15 oraz ich mieszaniny są cennymi związkami pośrednimi do wytwarzania odpowiednich hydroksy-związków o wzorze 1, zgodnie ze sposobem według wynalazku, przy użyciu znanych środków redukujących, np. wodorków, takich jak wodorek litowo-glinowy lub drogą uwodorniania w obecności katalizatorów typu metali szlachetnych. Korzystnym środkiem redukującym jest wyżej wymieniony wodorek litowo-glinowy ze względu na niski koszt i skuteczność działania. Redukcję prowadzi się w warunkach bezwodnych i w obecności odpowiedniego, obojętnego w środowisku reakcji rozpuszczalnika, np. eteru etylowego, czterowodorofuranu, 1,2-dwumetoksyetanu i eteru dwumetylowego glikolu dwuetylowego. Zazwyczaj związek o wzorze 14 ($Q_1 = COOR_4$), lakton o wzorze 15 lub ich mieszaninę rozpuszcza się jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników i dodaje do roztworu zawierającego w przybliżeniu równomolową ilość wodorku, np. wodorku litowo-glinowego, w tym samym rozpuszczalniku. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze od około -50°C do 50°C, korzystnie około 0-50°C. W tych warunkach redukcja przebiega zasadniczo do końca w ciągu około 2-24 godzin, po czym nadmiar środka redukcyjnego rozkłada się, np. przez dodanie rozpuszczalnika zawierającego wodę lub octanu etylu. Produkt wyodrębnia się znanymi sposobami, np. przemysła-

jąc mieszaninę reakcyjną wodą i odparowując wysuszoną fazę organiczną. W razie potrzeby stosuje się oczyszczanie, np. drogą rekrytalizacji lub chromatografowania na kolumnie.

Gdy chce się otrzymać jeden z optycznie czynnych izomerów związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, to rozdzielanie prowadzi się drogą tworzenia i wyodrębniania diastereoizomerycznych soli optycznie czynnej aminy lub kwasu oraz kwasowego lub zasadowego produktu pośredniego lub końcowego. Proces realizuje się znanymi metodami. Alternatywnie, produkty pośrednie będące alkoholami rozdziela się przez tworzenie diastereoizomerycznych estrów, np. optycznie czynnych soli amin lub półestrów kwasu ftalowego, względnie stosuje się bezpośrednio optycznie czynne reagenty. Rozdzielanie prowadzi się korzystnie we wczesnym stadium procesu, dla uniknięcia niepotrzebnej przeróbki zbędnych związków.

Farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wytwarza się łatwo kontaktując wolną zasadę z odpowiednim kwasem mineralnym lub organicznym, w wodnym roztworze lub w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym. Sól można wyodrębnić przez wytrącenie lub odparowanie rozpuszczalnika. Farmakologicznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi są np. sole z kwasem solnym, bromowodorowym, azotowym, fosforowym, benzenosulfonowym, cytrynowym, laurylosulfonowym, fumarowym, szczawiowym, maleinowym, metanosulfonowym, winowym, p-toluenosulfonowym i bursztynowym, przy czym są to jedynie przykłady nie stanowiące ograniczenia. W przypadku kwasów wielozasadowych sól zawiera więcej niż 1 mol zasady na 1 mol kwasu, jednak korzystne są sole, w których na 1 mol zasady przypada 1 mol kwasu. W razie potrzeby sole wyodrębnia się bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej dzięki odpowiedniemu zmodyfikowaniu procedury wyodrębniania, a więc bez wyodrębniania pośredniej wolnej zasady.

Działanie przeciwbólowe związków wytwarzanych sposobem według wynalazku określa się w próbie z użyciem bolesnych bodźców termicznych, np. w próbie drgania ogona myszy, względnie w próbach z użyciem chemicznych bodźców bólowych, np. w próbie pomiaru zdolności badanego leku do zmniejszania wicia się myszy wywołanego podaniem fenylobenzochinonu jako środka podrażniającego. Próby te, a także inne próby opisano poniżej.

Próby z użyciem termicznych bodźców bólowych.

a) Próba działania przeciwbólowego wobec myszy na gorącej płytce.

Stosowano zmodyfikowaną metodę Wollfa i Mc Donalda J. Pharmacol. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944). Kontrolowany bodziec cieplny stosuje się wobec łap myszy umieszczonej na aluminiowej płytce o grubości 0,32 cm. Pod płytką umieszcza się reflektor o mocy 250 V emitujący promieniowanie podczerwone. Za pomocą termoregulatora połączonego z termistorami na powierzchni płytki utrzymuje się stałą temperaturę reflektora, wynoszącą 57°C. Poszczególne myszy umieszcza się w szklanych walcach o średnicy 16,5 cm ustawionych na gorącej płytce i pomiar czasu rozpoczyna się w chwili zetknięcia się łap myszy z płytką. Po upływie 0,5 i 2 godzin od podania myszy badanego związku obserwuje się moment pierwszego „drgnięcia” jednej tylnej łapy lub obu tylnych łap myszy, względnie notuje się okres czasu, po którym w ciągu 10 sekund nie obserwuje się takiego drgnięcia. Wartość MPE₅₀ dla podanej podskórnie morfiny wynosi 4-5,6 mg/kg.

Lekarz określa dawkę, która jest najodpowiedniejsza dla danego pacjenta w zależności od jego wieku, wagi, reakcji na lek i drogi podawania leku. Na ogół początkowa dawka przeciwbólowa dla dorosłych wynosi 0,01-500 mg dziennie, w dawce pojedynczej lub podzielonej. W wielu przypadkach zbędne jest podawanie wyższej dawki dziennej niż 100 mg. Korzystna dawka doustna wynosi od 0,01 do około 300 mg/dzień, korzystnie od 0,10 do około 50 mg/dzień. Korzystna dawka pozajelitowa wynosi 0,01-100 mg/dzień, a zwłaszcza 0,01-20 mg/dzień.

Możliwość stosowania związków wytwarzanych sposobem według wynalazku w leczeniu jaskry wydaje się wynikać z ich zdolności do zmniejszania ciśnienia śródocznego. Wpływ tych związków na ciśnienie śródoczne określa się w próbie na psach. Badany lek w postaci roztworu zakrapla się do oka psa lub podaje doukładowo w różnych okresach czasu, a następnie oko znieczula się zakraplając doń chlorowoderek tetrakainy (2 krople 0,5% roztworu). Po upływie kilku minut od przeprowadzenia miejscowego znieczulenia odczytuje się wartości ciśnienia śródocznego przy użyciu mechanicznego tonometru Schiotza, a po podaniu barwnika fluoresceiny, za pomocą ręcznego tonometru Holberga. Badany lek wygodnie stosuje się w postaci roztworu,

zawierającego np. 1 mg badanego leku, 0,05 ml etanolu, 50 mg Tweenu 80 (jednooleinian polioksyetyleno (20) sorbitanu produkcji Atlas Power Co., Wilmington, Del., St. Zj. Ameryki), i solankę do objętości 1 ml. Można też stosować bardziej stężone roztwory, zawierające odpowiednio 10 mg, 0,10 ml, 100 mg i 1 ml wyżej podanych składników.

Alternatywnie, związki wytwarzane sposobem według wynalazku można poddawać badaniu na zdolność zmniejszania ciśnienia śródocznego u normalnych królików, stosując metodę Eischly i innych, J. Clin., Pharmacol., 21, str. 472 S–478 S (1981). W przypadku podawania ludziom, stosuje się stężenie leku wynoszące 0,01–10 mg/kg.

Działanie moczopędne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku bada się na szczurach metodą Lipschitza i innych, J. Pharmacol., 7997 (1943). Dawki są w tym przypadku takie same, jak dawki przeciwbólowe.

Przeciwwymiotne działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku określa się w próbie na nieznieczulonych kotach, stosując metodę opisaną przez McCarthy i Sorisona w J. Clin. Pharmacol., 21, 30 S–37 S (1981). Dawka przeciwwymiotna jest taka jak sama dawka przeciwbólowa.

Związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku można nadawać postać preparatów farmaceutycznych, w tym dawek jednostkowych, cennych jako leki przeciwbólowe i wykazujące inne opisane tu działania. Preparaty mogą mieć postać dawek pojedynczych lub wielokrotnionych, dla uzyskania dawki skutecznej w danym zastosowaniu. Związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku można nadawać postać stałych lub ciekłych preparatów do podawania doustnego lub pozajelitowego. Kapsułki zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku, sporządza się mieszając 1 część wagową leku z 9 częściami wagowymi zaróbki, takiej jak skrobia lub laktoza, a następnie umieszczając mieszaninę w teleskopowych kapsułkach żelatynowych, po 100 części wagowych mieszaniny w każdej kapsułce. Tabletki zawierające te same związki sporządza się przygotowując mieszaniny leku i znanych substancji stosowanych do wytwarzania tabletek, takich jak skrobia, lepiszcza i środki poślizgowe. W jednej tabletkce znajduje się 0,01–100 mg substancji czynnej.

Zawiesiny i roztwory związków o wzorze 1 sporządza się na ogół tuż przed podaniem, dla uniknięcia trudności związanych z nietrwałością leku (np. utlenianiem) uwzględnie nietrwałością roztworu lub zawiesiny (np. wytrącanie się) podczas przechowywania. Odpowiednimi preparatami są na ogół bezwodne, stałe kompozycje, z których sporządza się preparaty do iniekcji.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady.

Dla fachowca będzie oczywiste, że gdy związki zawierają więcej niż jedno centrum asymetrii o nie podanej stereokonfiguracji absolutnej lub względnej (np. 5-fenylo-2-pentylo), to wówczas produkt jest mieszaniną odpowiednio dwóch diastereoizomerów lub dwóch racematów, zazwyczaj o stosunku około 1 : 1.

Stosowane w przykładach skróty „t. t.” i „t. w.” oznaczają odpowiednio temperaturę topnienia i temperaturę wrzenia.

Przykład I. Chlorowodorek dl-6-acetoksy-5-/2-acetoksyetylo/-8-/5-fenylo-2-pentyloksy/-1,2,3,3aS, 4,5-heksahydropirolu [1,2-a] chinoliny /diastereoizomer A/.

W bezwodnych warunkach i atmosferze azotu 2,235 g (4,53 mmola) dl-6-acetoksy-5-etoksykarbonylometylo-8-/5-fenylo-2-pentyloksy/-3,3 aS* 4,5-tetrahydro-/2H/-pirolu-[1,2-a]chinolinonu-1 (diastereoizomer A) rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego THF, a po dodaniu 0,688 g (18,3 mmola) wodorku litowo-glinowego mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, a potem chłodzi do temperatury –6°C i wkrapla do niej w ciągu 10 minut 20 ml 10% wodnego roztworu NaOH. Wkraplanie prowadzi się z taką prędkością, by temperatura nie wzrosła powyżej 0°C. Powstałą mieszaninę przesącza się i przemycia octanem etylu (5×200 ml). Przesącz i roztwory z przemycia łączy się, przemycia 500 ml solanki, suszy nad MgSO₄ i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,87 g szarobiałej piany. Pianę rozpuszcza się w 20 ml chlorku metylenu i do roztworu dodaje 1 ml (21,1 mmola) bezwodnika octowego i 4 ml (28,6 mmola) trójetyloaminy i całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu mocy. Po dodaniu 600 ml eteru etylowego rozdziela się warstwy i warstwę eterową przemycia się 250 ml

solanki, suszy nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2 g jasnozielonego oleju. Olej chromatografuje się na kolumnie zawierającej 110 g żelu krzemionkowego (48–63 μm), stosując jako eluent 2 litry mieszaniny (95 : 5) toluenu i eteru etylowego. Otrzymuje się 1,65 g wolnej zasady w postaci oleju. Zasadę rozpuszcza się w 250 ml eteru etylowego i dodaje 20 ml eteru etylowego nasyconego chlorowodorem. Wytrącony osad oddziela się przez zdekantowanie eteru i przemywa tym samym rozpuszczalnikiem (2 $\times$ 25 ml). Resztki rozpuszczalnika odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując przejrzystą, szklistą substancję stałą. Widmo $^1\text{H-NMR}$ (wolna zasada) / CDCl_3 / δ : 1,27 (d, 3H), 1,38–3,54 (m, 18H), 2,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,88–4,40 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,92–7,64 (m, 5H) ppm. Widmo IR / CHCl_3 /: 3,45, 5,65, 5,75 μm . Rezonansowe widmo masowe (M^+): Obliczono dla $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}$: 479, 2738. Stwierdzono: 479, 2705.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HCl}$

Obliczono: C 67,57 H 7,38 N 2,72

Stwierdzono: C 67,84 H 7,42 N 2,80

Diastereoizomer B tytułowego związku otrzymuje się z taką samą wydajnością stosując ten sam tok postępowania.

Przykład II. Mieszane diastereoizomery chlorowodoru dl-7-acetoksy- /2-acetoksyetylo/-9-/5-fenilo-2- pentyloksy/- 2,3,4,4a,5,6-heksahydro -1/1H/-pirydo [1,2-a] chinoliny.

Stosuje się postępowanie z przykładu I z użyciem jako mieszaniny wyjściowej mieszaniny diastereoizomerów 4a,5-dihydro -7-hydroksy-9- /5-fenilo-2- pentyloksy/-/2H,3H,4H/- pirydo [1,2-a] chinolinodionu-1,6 i otrzymuje się tytułowy związek w postaci mieszaniny diastereoizomerów.

Przykład III. 6-Hydroksy -5-/2-hydroksyetylo/-2-/5-fenilo- 2R-pentyloksy/-1,2,3,3aS*, 4,5R*-heksahidropiolo [1,2-a] chinoliny.

Lakton 6-hydroksy-5-karboksymetyleno-8-/5-fenilo/2R -pentyloksy/-2,3,3aS, 4-tetrahydro-1H-piolo [1,2-a] chinoliny.

W atmosferze i bezwodnych warunkach 70 ml bezwodnego THF chłodzi się do temperatury -5°C i dodaje doń 1,490 g (14,76 mmola) dwuizopropyluaminy, a potem wkrapla 9,22 ml (14,76 mmola) n-butyloitu w heksanie, utrzymując temperaturę poniżej 0°C . Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się w temperaturze -5°C w ciągu 30 minut i chłodzi do temperatury poniżej -67°C . Utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej -67°C wkrapla się 648 mg (7,36 mmola) octanu etylu, po czym powstałą mieszaninę miesza się w temperaturze -67°C w ciągu 1 godziny. Po dodaniu 1,889 g (4,9 mmola) 6-acetoksy- 8-/5-fenilo- 2R-pentyloksy/-2,3,3aS,4-tetrahydro -1H-piolo [1,2-a] chinolinonu-5 rozpuszczonego w 10 ml THF, powstałą mieszaninę miesza się w temperaturze -74°C w ciągu 3,5 godziny i odsacza doprowadzając do wartości pH 5,5 za pomocą kwasu octowego. Mieszaninę pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej, a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty przemywa się wodą, suszy nad MgSO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Stanowiący pozostałość olej chromatografuje się na żelu krzemionkowym mieszaniną chlorku metylenu i heksanu, a potem octanem etylu. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje do sucha, otrzymując 1,13 g tytułowego laktonu. Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,30 (d, 3H), 5,70 (m, 2H, aromatyczne), 6,05 (m, 1H, olefina), 7,10 (m, 5H, fenyl) ppm.

Lakton kwasu 2-[6- hydroksy-8-/5- fenilo-2H-pentyloksy/-1,2,3,3aS,4,5R- heksahidropiolo [1,2-a] chinolinylo-5]-octowego.

Roztwór 1,157 g (3,58 mmola) otrzymanego w 100 ml metanolu ogrzewa się do temperatury 50°C i dodaje 15 ml 5N NaOH i porcjami, w ciągu około 5 minut, 1,41 g stopu Raneya. Mieszaninę miesza się w temperaturze 55°C w ciągu 3,5 godziny, odsacza stop Raneya, placek filtracyjny przemywa metanolem i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 75 ml 1N HCl i wytrącony osad ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty suszy się nad MgSO_4 i odparowuje, otrzymując 622 g surowego produktu w postaci oleju. Olej oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent chlorek metylenu (15 frakcji), octan etylu (3 frakcje) i przepuszczając przez kolumnę metanol. Frakcje 2–10 łączy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 322 mg żadanego laktonu. Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,30 (d, 3H), 4,25 (m, 1H), 5,57–5,93 (m, 2H), 7,08 (m, 5H) ppm.

Mieszaninę 10 ml bezwodnego THF i 340 mg (0,87 mmola) otrzymanego laktonu miesza się do uzyskania roztworu, do którego dodaje się 33 mg (0,87 mmola) wodorku litowo-glinowego i mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kilka kroplic wody i odczyn doprowadza do wartości pH 6,0 za pomocą 1N HCl. Mieszaninę ekstrahuje się octanem etylu, a połączone ekstrakty przemywa solanką, suszy nad MgSO_4 i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 344 mg oleju. Olej umieszcza się w kolumnie z żelalem krzemionkowym i eluuje mieszaniną chlorku metylenu i octanu etylu, po czym przez kolumnę przepuszcza się metanol. Frakcje zawierające produkt łączy się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 323 g oleju o $[\alpha]_D^{25} = +46,5$ ($c = 1$, CDCl_3). Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,20 (d, 3H), 3,60 (t, 2H, CH_2OH), 4,10 (m, 1H), 5,65 (m, 2s), 7,10 (s, 5H) ppm.

Przykład IV. dl-6-/2- Hydroksyetylo-7- hydroksy-9- /5-fenilo- 2-pentylloksy/-2,3,4,4a,5,6 -heksahydro-/1H/pirydo[1,2-a]chinolina i jej dwuocetan.

A. W atmosferze azotu i bezwodnych warunkach do roztworu 263 mg (0,65 mmola) laktonu dl-6-karboksymetylo-7- hydroksy-9-/5- fenilo-2- pentylloksy/-2,3,4,4a,5,6 -heksahydro-/1H/ -pirydo[1,2-a] chinoliny w 20 THF dodaje się w ciągu 3 minut, porcjami, 25 mg (0,66 mmola) wodorku litowo-glinowego. Powstałą mieszaninę miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się wodę i odczyn doprowadza do wartości pH 6,0 za pomocą 1N HCl. Mieszaninę rozdziela się między wodę i octan etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się solanką, suszy nad MgSO_4 i odparowuje do sucha, otrzymując 175 mg żadanego dwuhydroksy-związku w postaci oleju.

B. 216 mg (0,65 mmola) produktu z części A rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i 1,8 ml pirydyny, po czym do roztworu dodaje się 0,6 ml bezwodnika octowego i całość miesza się w atmosferze azotu i temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin. Mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w octanie etylu, przemywa wodą i solanką, suszy nad MgSO_4 i odparowuje, otrzymując 317 mg surowego produktu. Produkt oczyszcza się chromatograficznie na 50 g żelu krzemionkowego (70–230 mesh, czyli 0,250–0,062 mm) stosując chloroform jako eluent. Frakcje 3–8 łączy się i odparowuje do sucha, otrzymując 215 mg oczyszczonego dwumetanu. Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,30 (d, 3H), 2,05 (s, 3H, octan), 2,30 (s, 3H, fenolowy octan), 6,05 (d, 1H), 6,20 (szeroki s, 1H), 7,20 (s, 5H) ppm. Widmo masowe (m/e): 493 (M^+), 406 ($M-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOOH}$)

C. Do 10 ml metanolu dodaje się 0,79 ml 1N NaOH i 187 mg (0,38 mmola) dwuocetanu otrzymanego w części B. Mieszaninę reakcyjną miesza się w atmosferze azotu, w ciemności, w ciągu 2 godzin. Mieszaninę zobojętnia się 1N HCl, odparowuje do sucha, a pozostałość roztwarza się w eterze etylowym, przemywa wodą i suszy nad MgSO_4 . Po odparowaniu eteru otrzymuje się 148 mg dwuhydroksy-związku. Widmo masowe (m/e): 409 (M^+), 364 ($M-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Widmo $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (d, 3H), 5,90 (s, 2H, aromatyczne), 7,20 (s, 5H, fenyl) ppm.

Przykład V. dl-4a, 10b- trans-7-Hydroksy- 6 β -/2- hydroksyetylo/-9-/5- fenilo-2-pentylloksy/ -1,2,3,4,4a,5,6-10b -oktahydrofenantren.

Roztwór 2,1 g (5,2 mmola) laktonu dl-4a, 10b-trans- 7-hydroksy-6- karboksymetyleno-9-/5-fenilo-2- pentylloksy/2,3,4,4a,5,6,10b -heksahydro-1H- fenantrenu w 100 ml eteru etylowego dodaje się do 400 ml ciekłego amoniaku. W porcjach dodaje się 84 mg (12 mmoli) metalicznego litu i pozwala się, by niebieska barwa utrzymywała się w ciągu 2 minut. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 2,1 g chlorku amoniowego, amoniak odparowuje w strumieniu azotu, a pozostałość roztwarza w wodzie, zakwasza do wartości pH 3 za pomocą 1N HCl i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakty suszy się nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,1 g surowego produktu, który oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę eteru izopropylowego i heksanu. Otrzymuje się 440 mg tytułowego związku. Widmo $^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / δ : 1,15 (d, 3H, CH_3), 3,80 (t, 2H, CH_2OH), 4,25 (m, 1H, OCH), 6,25–6,50 (m, 2H, aromatyczne), 7,20 (s, 5H, fenyl) ppm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych heksahidropirolu[1,2-a]chinoliny, heksahydro-1H-pirydo[1,2-a] chinoliny lub oktahydrofenantrenu o ogólnym wzorze 1, w którym gdy M

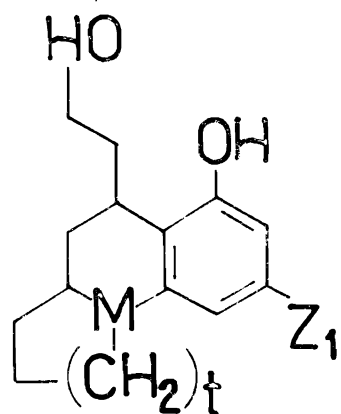
oznacza atom azotu, to t oznacza 1 lub 2, a gdy M oznacza grupę CH , to t oznacza 2, a Z_1 oznacza grupę 5-fenylo-2-pentyloksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 3, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acetylową, R_4 oznacza grupę metylową lub etylową, przy czym jeżeli M oznacza atom azotu, to R_{16} i R_{17} oznaczają atomy wodoru lub razem tworzą karbonyłowy atom tlenu, natomiast jeżeli M oznacza grupę CH , to R_{16} i R_{17} oznaczają atomy wodoru, redukuje się w obecności rozpuszczalnika środkiem redukującym wybranym spośród wodorków metalu, korzystnie wodorkiem litowo-glinowym lub wodorem w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, korzystnie palladu.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 3, w którym Z_1 oznacza grupę o wzorze 5, w którym jeden z podstawników R_{13} i R_{14} oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę metylową.

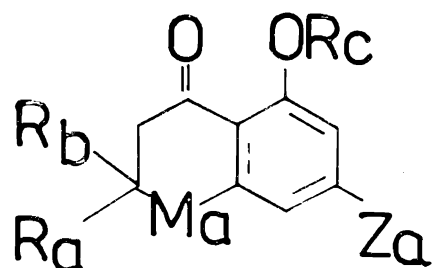
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się czterowodorfuran, a jako środek redukujący stosuje się wodorek litowo-glinowy.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych heksahidropirolu [1,2-a] chinoliny, heksahydro-1H-pirydo [1,2-a] chinoliny lub oktahydrofenantrenu o ogólnym wzorze 1, w którym gdy M oznacza atom azotu, to t oznacza 1 lub 2, a gdy M oznacza grupę CH , to t oznacza 2, a Z_1 oznacza grupę 5-fenylo-2-pentyloksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym linia przerywana oznacza wiązanie lub brak wiązania, jeżeli M we wzorze 4 oznacza atom azotu, to R_{16} i R_{17} oznaczają atomy wodoru lub razem stanowią karbonyłowy atom tlenu, natomiast jeżeli M oznacza grupę CH , to R_{16} i R_{17} oznaczają atomy wodoru, a Z_1 i t mają wyżej podane znaczenie, redukuje się w obecności rozpuszczalnika środkiem redukującym wybranym spośród wodorków metalu, korzystnie wodorkiem litowo-glinowym, wodorem w obecności metalu szlachetnego jako katalizatora, korzystnie palladu, lub metalicznym litem w bezwodnym, ciekłym amoniaku.

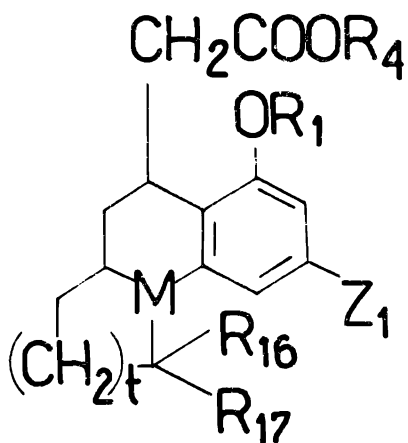
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym linia przerywana oznacza wiązanie, a M , R_{16} , R_{17} i t mają znaczenie podane w zastrz. 4, redukuje się metalicznym litem w bezwodnym amoniaku.



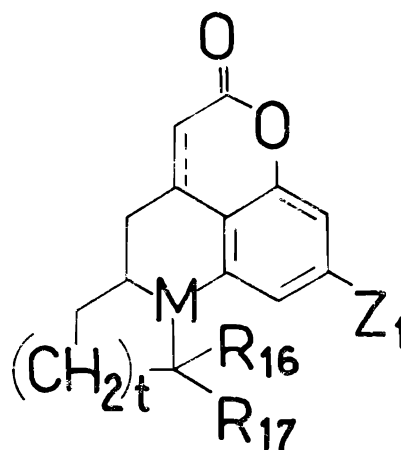
Wzór 1



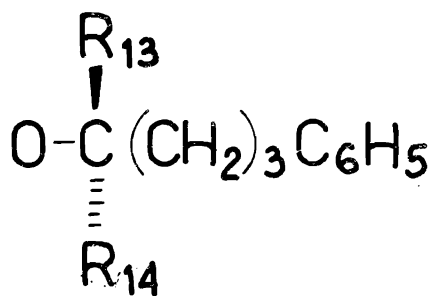
Wzór 2



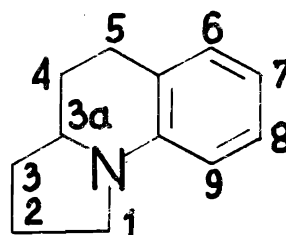
Wzór 3



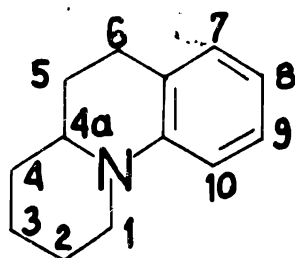
Wzór 4



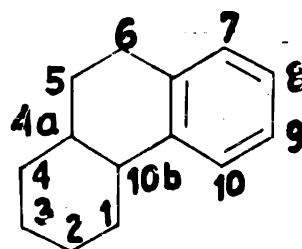
Wzór 5



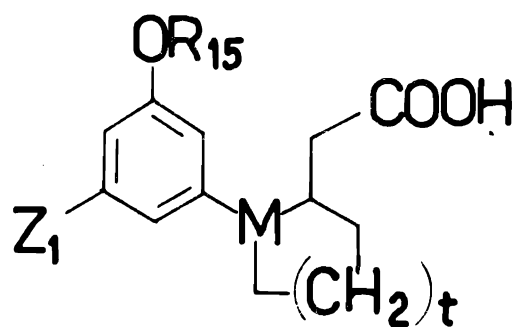
Wzór 6



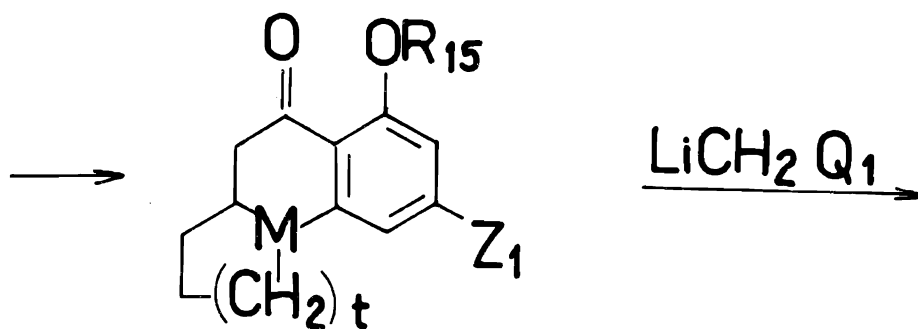
Wzór 7



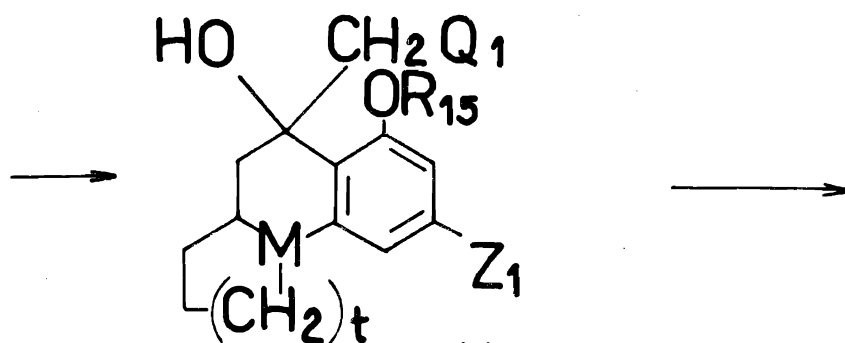
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11

Schemat

