



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

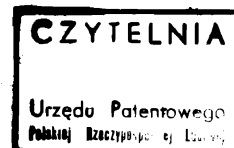
Int. Cl.³ C07D 311/94

Zgłoszono: 09.03.79 (P. 227680)

Pierwszeństwo: 09.03.78 Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1983



Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company,
Indianapolis (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla, lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 3, w których to wzorach R^5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla.

Preparaty farmaceutyczne zawierające powyższe benzocykloheptapirany, znajdują zastosowanie do leczenia choroby nadciśnieniowej.

Bardzo silna aktywność biologiczna związków spokrewnionych strukturalnie z aktywnymi związkami z Cannabis sativa L. (konopie), jest powodem dużego zainteresowania i badań w tej dziedzinie w ciągu kilku ostatnich lat. Liczne modyfikacje chemiczne doprowadziły do odkrycia wyjątkowo silnie działających związków o użyteczności klinicznej, pochodnych związków wywodzących się z Cannabis sativa.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 928 589 znane są 1-hydroksy-3-alkilo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo [b,d] piranony-9 i ich pochodne, będące środkami psychotropowymi, stosowanymi zwłaszcza w leczeniu stanów lękowych i depresji, a także środkami uspokajającymi i przeciwbólowymi. Związki, w których pozycja 6 nie jest podstawiona, wytwarza się cyklizując 2-/2'-hydroksymetylo-5'-etylenodwuoksy- Δ^1 -cykloheksenylo/-5-alkilo-/ lub 5-alkenylo/ rezorcynę za pomocą tlenku gliniku i uwodorniając powstały związek. Związki, w których pozycja 6 podstawiona jest dwoma grupami metylowymi wytwarza się prowadząc reakcję redukcji podwójnego wiązania $\Delta^{10/10a}$ w 10,10^a-dehydro.9H-dibenzo [b,d] piranie.

Z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 944 673 i 3 953 603 znane są związki o bardzo zbliżonej budowie, różniące się jedynie podstawnikami. Związki te mają podobne właściwości farmakologiczne i wytwarza się je w analogiczny sposób. Szczegółowe omówienie metod wytwarzania związków ujawnionych w trzech wyżej cytowanych opisach patentowych znajduje się w publikacji R.A.Archera i innych, J.Org. Chem., 42, 2277 (1977).

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 051 152 znane są 7,8,9,10 - czterowodoro-6h-dwubenzo [b,d] pirany oraz 1,2,3,4-czterowodorocyklopenta [c] benzopirany, czyli związki o 5- lub 6-członowym pierścieniu C. W opisie tym nie ma wzmianek na temat możliwości wytwarzania tego typu związków o 7-członowym pierścieniu C. Związki ujawnione w

opisie wytwarza się estryfikując benzopirany zawierające grupę OH w pozycji 1, a następnie utleniając powstałe estry i ewentualnie hydrolizując tak otrzymane związki.

Chociaż wiele prac syntetycznych poświęcono modyfikacjom w zakresie podstawników w farmakologicznie czynnych dwubenzo [b, d] piranach, to bardzo mało uwagi skierowano na modyfikacje strukturalne układu trójpierścieniowego tych związków.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 007 207 znane są pochodne dwubenzo [b,d] piranu o 5-członowym pierścieniu C, to jest 1,2,3,4-czterowodorocyklopenta [c] benzopirany. Związki te wytwarza się poddając 5-podstawioną rezorcynę reakcji z 2-alkoksykarbonylocyklopentanonem-1, a następnie poddając powstały 4-keto-1,2,3,4-czterowodorocyklopenta [c] benzopiran reakcji z halogenkiem alkilomagnezowym i odwadniając powstały związek za pomocą kwasu. Również w tym opisie brak jest wzmianek na temat związków o 7-członowym pierścieniu C.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 859 306 znane są pochodne dwubenzo [b,d] oksepin zawierające 7-członowy pierścień B typu „homokannabinoidowego”. Związki te wytwarza się drogą reakcji np. rezorcyny z γ -ketokwasem lub odpowiednim estrem, np. 2-keto-4-metylocykloheksanooctanem etylu, reakcji powstałego laktonu z odczynnikami Grignarda i reakcji powstałego alkoholu z kwasem, np. kwasem bromowodorowym. W opisie tym nie ma jakiegokolwiek informacji o podobnych związkach zawierających 7-członowy pierścień C oraz o możliwościach wytworzenia takich związków.

W wielu opisach patentowych ujawniono wytwarzanie pochodnych dwubenzopiranu zawierających w pierścieniu C heteroatomy, np. atomy siarki lub azotu. Związki takie, znane np. z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 025 630, 3 940 421 i 3 972 880, zawierają 5- lub 6-członowy pierścień C.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 941 782 znane są pochodne dwubenzopiranu, w których pierścień C ma 5–9 członów, przy czym szczegółowo opisano związki o 5- do 7-członowym pierścieniu C. Omawiane związki zawierają jako podstawnik w pierścieniu A heterocykliczną grupę acyloksylową. W omawianym opisie brak jest ponadto jakichkolwiek wskazówek na temat sposobu wytwarzania związków o 7-członowym pierścieniu C (w związku z czym zastrzeżenia patentowe dotyczące sposobu wytwarzania ujawnionych związków zostały ograniczone do sposobów wytwarzania związków o 5- lub 6-członowym pierścieniu C). Tak więc opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 941 782 dotyczy związków zasadniczo różniących się budową od związków o wzorze 1 wytwarzanych sposobem według wynalazku, a co więcej, nie sugeruje celu wytwarzania takich związków i nie podaje żadnych wskazówek, co do sposobu ich wytwarzania.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych nr 3 507 885 znane jest wytwarzanie różnych czterowodoro- i sześciowodorodwubenzo [b,d] piranów, przy czym w opisie brak jest jakiegokolwiek wzmianki na temat związków o 7-członowym pierścieniu C, a także na temat możliwości otrzymania takich związków. Opis ten nie zawiera także żadnych wskazówek, na podstawie których można by opracować sposób wytwarzania związków o wzorze 1.

W żadnym z wyżej omówionych opisów patentowych nie ma jakichkolwiek sugestii, co do właściwości biologicznych związków o wzorze 1, które decydują o ich szczególnej przydatności w medycynie.

Najpełniejszy przegląd stanu techniki dotyczącego chemii związków typu zbliżonego do związków o wzorze 1 znaleźć można w publikacji Mechoulama i innych, „Recent Advances in the Chemistry and Biochemistry of Cannabis”, Chemical Reviews, 76, 75–108 (1975). W pracy tej nie wspomniano nawet o pochodnych dwubenzo [b,d] piranu zawierających 7-członowy pierścień C.

Tak więc związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku nie były nigdy dotąd znane, przy czym ich budowa wykazuje zasadnicze różnice w stosunku do budowy znanych związków tego typu. Dzięki tej unikalnej budowie związki o wzorze 1 są znacznie korzystniejsze od związków znanych pod względem działania biologicznego, gdyż nie wykazują one żadnego zasadniczo szkodliwego działania ubocznego, właściwego znanym związkom marihuanopodobnym.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o wzorze 4, w którym X oznacza grupę o wzorze 5, o wzorze 6 lub o wzorze 7, poddaje się reakcji ze środkiem redukującym lub katalitycznej redukcji.

Korzystne są związki o wzorze ogólnym 1, w którym R^3 oznacza grupę metylową.

W powyższym wzorze R^2 oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla. Określenia te dotyczą grup stosowanych w chemii dwubenzopirany. Przykładem grup alkilowych o 5–10 atomach węgla są proste lub rozgałęzione grupy, takie jak n-pentylowa, n-heksylowa, n-heptylowa, 1,1-dwumetyloheptylowa, 1,2-dwumetyloheptylowa, 1-etylooktylowa, 1,1-dwumetylooktylowa, 1,2,3-trójmetyloheptylowa, 1-propyloheksylowa, izooktylowa, n-decylowa i podobne. Określenie „grupa alkenylowa o 5–10 atomach węgla”, podobnie dotyczy prostych lub rozgałęzionych znanych grup alkenylowych, takich np. jak 2-pentenylowa, 3-heksenylowa, 5-heptenylowa 1,1-dwumetylo -2- heptenylowa, 1,2-dwumetylo -1- heptenylowa, 2,3-dwumetylo -2- heptenylowa, 1-etylo -2- oktenylowa, 2-etylo -1- heptenylowa, 1-nonanylowa, 1-metylo -1- nonanylowa i podobne.

R^5 w powyższych wzorach oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, taką jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa i podobne.

Nazwy związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są podane w niniejszym opisie w odniesieniu do numeracji przedstawionej we wzorze ogólnym 1, w którym Z ma znaczenie podane uprzednio i w którym dwa atomy węgla grupy Z mają numerację odpowiednio 9 i 10, jak to podano we wzorach dotyczących podstawnika Z. Należy zwrócić uwagę, że chociaż atomy węgla 6a i 11a w miejscu połączenia pierścieni są całkowicie nasycone, to możliwe jest istnienie różnych izomerów optycznych z powodu asymetrycznych orientacji możliwych przy tych atomach. W nazewnictwie tych izomerów stosuje się następujące reguły. Jeśli atom wodoru w pozycji 6a jest skierowany w przeciwną stronę cząsteczki niż atom wodoru w pozycji 11a, to konfigurację określa się jako trans, a dokładniej związek nazywa się 6a, 11a-trans-racematem.

Należy dalej zauważyć, że przy konfiguracji trans możliwe jest istnienie dwóch izomerów optycznych. Np., absolutna konfiguracja stereochemiczna atomu wodoru w pozycji 6a może być taka, że jest on położony pod płaszczyzną pierścienia, w którym to przypadku ma się do czynienia z atomem wodoru 6aS. Podobnie, jeśli atom wodoru w pozycji 11a znajduje się nad płaszczyzną pierścienia, to jest on określany jako atom 11aS. Natomiast jeśli atom wodoru w pozycji 6a znajduje się nad płaszczyzną pierścienia, to określany jest jako atom 6aR; tak samo jeśli atom wodoru w pozycji 11a jest położony pod płaszczyzną pierścienia, to określa się go jako atom 11aR. Dwa 6a, 11a-trans-izomery tworzą racemiczną parę izomerów oznaczoną symbolem d,l- lub $\pm$. Oba atomy wodoru w położeniu 6a i 11a mogą być skierowane w tę samą stronę płaszczyzny pierścienia i wtedy związek nazywany jest cis-racematem, a dokładniej 6a, 11a-cis-racematem. Jeśli oba atomy wodoru w pozycji 6a i 11a są skierowane nad płaszczyznę pierścienia, to związek bardziej dokładnie nazywa się 6aR, 11aS-cis-izomerem, natomiast w przypadku, gdy oba atomy wodoru są skierowane pod płaszczyznę cząsteczki to odpowiedni izomer określa się jako 6aS, 11aR -cis- izomer. Oba izomery cis tworzą łącznie racemiczną parę d,l- lub $(\pm)$.

Absolutna konfiguracja stereochemiczna w pozycjach 6a i 11a benzocykloheptapirany wytworzonych sposobem według wynalazku nie jest w opisie podawana. Należy przyjmować, że określenie „cis” dotyczy nie tylko poszczególnych izomerów będących odbiciami lustrzanymi w pozycjach 6a i 11a związków o podanym uprzednio wzorze, ale także mieszanin d,l- lub $(\pm)$ tych cis-izomerów. Podobnie, określenie „trans” obejmuje zarówno 6aS, 11aS-izomer i jego lustrzane odbicie 6aR, 11aR jak i racemiczną mieszaninę $(\pm)$ tych trans-izomerów. Konfiguracja stereochemiczna w pozycjach 6a i 11a związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest uwarunkowana konfiguracją związków wyjściowych, ponieważ synteza za pomocą stosowanych w sposobie według wynalazku metod, przebiega z zachowaniem konfiguracji. Poza tym, ponieważ jeden z poszczególnych czynnych optycznie izomerów może nie wykazywać lub wykazywać małą aktywność biologiczną, to korzystniej jest wykorzystywać jako aktywne leki mieszaniny racemiczne $(\pm)$ niż otrzymywać i stosować odpowiednie optycznie czynne izomery. Przyjmuje się, że $(\pm)$ -6a, 11a-trans-izomery są na ogół nieco bardziej aktywne biologicznie niż izomery $(\pm)$ -6a, 11a-cis. Dlatego też korzystne jest wytwarzanie i stosowanie $(\pm)$ -trans-benzo- [b] cyklohepta [d] pirany. Takie też związki są korzystne jako składniki aktywne w preparatach farmaceutycznych i w stosowaniu w lecznictwie.

W nazwie związku wytwarzanego sposobem według wynalazku najpierw podaje się konfigura-

cję stereochemiczną, np. (±)-trans, (±)-cis itp. Wszystkie związki traktuje się jako benzo [b] cyklohepta [d] pirany, zawierające podstawniki wymienione w kolejności ich położenia w pierścieniu. Przykładowo, racemiczny związek o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru R^2 oznacza grupę n-pentylową, R^3 oznacza grupę metylową i Z oznacza grupę o wzorze 2, w którym R^5 oznacza atom wodoru i w którym atomy wodoru w pozycjach 6a i 11a są połączone cis względem siebie, nosi nazwę (±)-6a,11a-cis-1- hydroksy -3-n-pentyl -6,6- dwumetylo -6,6a,7,-8,9,10,11,11a- ośmiowodorobenzo [b] cyklohepta [d] piranu.

Ośmiowodorobenzo [b] cykloheptapirany niepodstawione w pozycjach 9 i 10 lub podstawione w tych pozycjach grupą alkilową o 1-4 atomach węgla, to jest związki o wzorze 1, wytwarza się np. przez katalityczne uwodornianie związku takiego, jak (±)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,2-dwumetyloheptylo/ -6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,11,11a- sześciowodorobenzo- [b] cyklohepta [d] piran w reakcji z wodorem w obecności katalizatora, takiego jak 5% pallad na węglu, prowadzi do uwodornienia podwójnego wiązania $\Delta^{9,10}$ w wyniku czego otrzymuje się (±)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,2-dwumetyloheptylo/ -6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,9,10,11,11a- ośmiowodorobenzo [b] cyklohepta [d] piran. Uwodornianie można prowadzić w obecności katalizatorów, takich jak platyna, lub za pomocą środków redukujących, takich jak związki metaloorganiczne i wodorki metali, np. borowodorek sodowy, dwuboran, dwuizooamylboran, wodorek litowoglinowy i wodorek trójmetoksylitowoglinowy.

Wszystkie ośmiowodorobenzo [b] cyklohepta [d] pirany wytwarzane sposobem według wynalazku są nowymi związkami chemicznymi, wykazującymi różne użyteczne działania farmakologiczne i tym samym znajdują one zastosowanie w leczeniu schorzeń występujących powszechnie u ludzi. Preparaty farmaceutyczne zawierają co najmniej jeden związek o wzorze 1 i jeden lub więcej dopuszczalnych w farmacji rozcieńczalników lub nośników. W razie potrzeby preparat zawierający związek wytwarzany sposobem według wynalazku może również zawierać jeden lub więcej innych, czynnych farmakologicznie leków. Preparaty te można podawać ssakom, zwłaszcza ludziom, cierpiącym na stany lękowe, depresje, jaskrę lub ból. Szczególnie korzystnym preparatem jest preparat użyteczny w leczeniu choroby nadciśnieniowej, zawierający skutecznie obniżającą ciśnienie ilość związku o wzorze ogólnym 1 i odpowiedni nośnik.

Preparaty mogą mieć postać dogodną w poszczególnym sposobie podawania pożądaną w indywidualnym przypadku. Do podawania doustnego, które jest korzystne, związek aktywny miesza się z nośnikami i rozcieńczalnikami, takimi jak dekstroza, laktoza, mannitol, krzemian wapniowy, skrobia ziemniaczana, celuloza mikrokrystaliczna, poliwinylpiperolidon, celuloza, benzoesan potasowy i podobne.

Preparaty takie można prasować w tabletki lub napełniać nimi żelatynowe kapsułki. Mieszanki można alternatywnie rozpuszczać w cieczach, takich jak 10% roztwór wody glukozy, izotoniczny roztwór chlorku sodowego, jałowa woda i podobnych, i podawać iniekcyjnie, np. dożylnie. Roztwory takie można ewentualnie liofilizować i przechowywać w sterylnych ampułkach i następnie w razie potrzeby rozpuszczać w wodzie do iniekcji i otrzymywać postać do stosowania domięśniowego.

Jak już uprzednio wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują różnego rodzaju aktywność farmakologiczną. Większość związków wykazuje aktywność w standardowych testach na działanie przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe oraz działanie obniżające ciśnienie.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne w leczeniu choroby nadciśnieniowej, stanów lękowych, bólów, jaskry, depresji i pokrewnych schorzeń i można je stosować do leczenia zwierząt i ludzi cierpiących na jedną lub kilka powyższych chorób. Sposób leczenia choroby nadciśnieniowej u ssaków polega na podawaniu dawki obniżającej ciśnienie aktywnego związku, pacjentom cierpiącym na chorobę nadciśnieniową i wymagającym leczenia lub pacjentom z podejrzeniem tej choroby i potrzebą leczenia profilaktycznego.

Wykazujące aktywność obniżającą ciśnienie benzocykloheptapirany wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać w różny sposób, w tym doustnie, podskórnym, domięśniowo i dożylnie. Typowa wielkość dawki w leczeniu ludzi może się zmieniać w zależności od wielkości nadciśnienia, ale na ogół wynosi około 0,1-10 $\mu\text{g/kg}$ ciężaru ciała. Dzienna dawka zwykle stoso-

wana w leczeniu nadciśnienia wynosi np. około 1–500 μg , dla pacjenta o ciężarze ciała około 50–75 kg. Typowa wielkość dawki wynosi około 50–100 μg .

Sposób wytwarzania benzocykloheptapiranów jest bardziej szczegółowo przedstawiony w poniższym przykładzie.

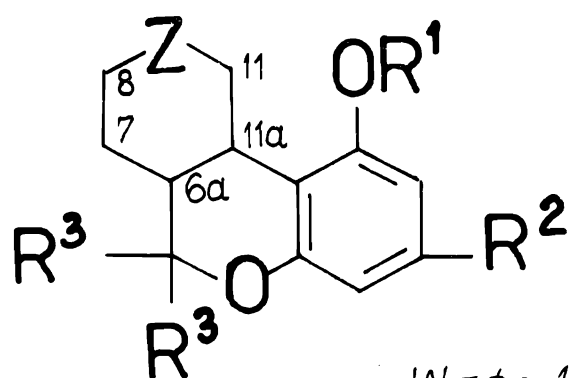
Przykład. ($\pm$)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,1-dwumetyloheptylo/ -6,6,10- trójmetylo -6,6a,7,8,9,10,11,11a- ośmiowodorobenz [b] cyklohepta [d] piran.

117 mg mieszaniny ($\pm$)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,1-dwumetyloheptylo/ -6,6,10- trójmetylo -6,6a,7,8,11,11a- sześciowodorobenz [b] cyklohepta [d] piranu i ($\pm$)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,1-dwumetyloheptylo/ -6,6,10-trójmetylo-6,6a,7,8,9,11a- sześciowodorobenz [b] cyklohepta [d] -piranu uwodornia się w obecności 5% palladu na węglu w skażonym etanolu, w ciągu 24 godzin, w pokojowej temperaturze. Katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje do sucha. Otrzymuje się ($\pm$)-6a,11a-trans-1-hydroksy-3- /1,1-dwumetyloheptylo/ -6,6,10-trójmetylo-6,6a,7,8,9,10,11a- ośmiowodorobenz [b] cyklohepta [d] piran, zawierający oba izomery α i β grupy 10-metylowej.

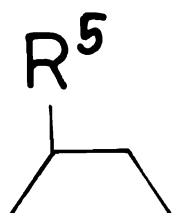
Widmo masowe: obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ — 386,31846, znaleziono — 386,31854.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

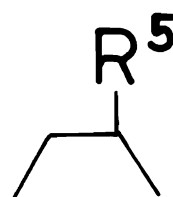
Sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z oznacza grupę o wzorze 2 lub o wzorze 3, w których to wzorach R^5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym X oznacza grupę o wzorze 5, o wzorze 6 lub o wzorze 7, poddaje się reakcji ze środkiem redukującym lub poddaje się katalitycznej redukcji.



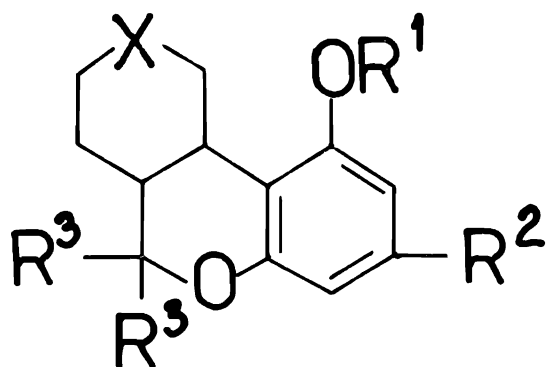
Wzór 1



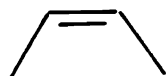
Wzór 2



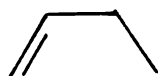
Wzór 3



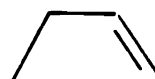
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7