



(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-200596**

(22) Data de depozit: **30.04.92**

(30) Prioritate: **02.05.91 DE P41 14 325.6**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.01.95 BOPI nr. 1/95

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 88221; EP 0077754 B1

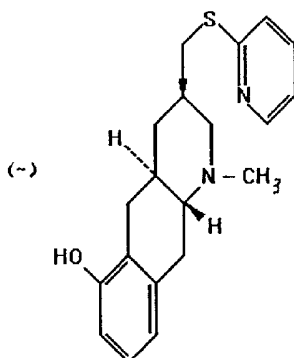
(71) Solicitant: **Sandoz A.G., Basel, CH**

(73) Titular: **(71)**

(72) Inventatori: **Gull Peter, CH, Markstein Rudolf, DE**

(54) **Octahidrobenczo/g/chinolină și procedeu pentru prepararea acesteia**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o nouă octahidrobenczo/g/chinolină cu formula I:



[11]

la un procedeu pentru obținerea acesteia, sub formă de bază liberă sau sub formă de sare acidă de adiție. Compusul și sărurile sale acide de adiție, fiziologic acceptabile prezintă activități farmacologice interesante în teste pe animale și în consecință, se pot folosi ca substanțe farmaceutice. Compușii, conform invenției, prezintă activitate deosebită dopaminergică *in vivo*, pe sistemul nervos central, de pildă, în tratamentul maladiei Morbus Parkinson, de asemenea în tratamentul glaucomului.

Revendicări: 3

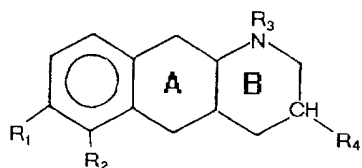
RO 109333 B1



1

Prezenta invenție se referă la o octa-hidrobzeno/g/chinolină, compus care prezintă o activitate deosebită dopaminergică și la un procedeu pentru prepararea acestuia.

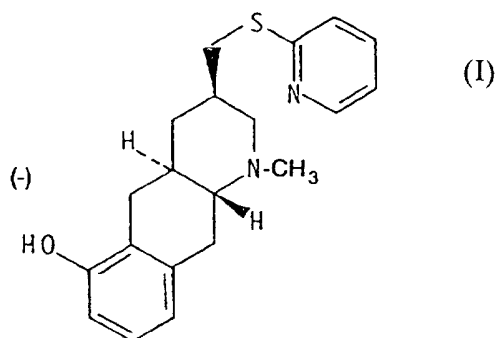
Se cunosc derivați benzo/g/chinolină, care prezintă activitate dopaminergică și corespund formulei generale:



în care, R_1 și R_2 reprezintă independent 25
hidrogen, hidroxil sau metoxil, R_3 reprezintă
hidrogen sau alchil inferior, R_4 reprezintă un
radical $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CON}(\text{R}_6)\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{SR}_8$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}_9)\text{R}_{10}$, R_5
este hidrogen sau alchil inferior, R_6 30
reprezintă hidrogen sau alchil inferior, R_7
reprezintă hidrogen, alchil inferior, fenil sau
piridil, eventual substituiți, R_8 reprezintă
alchil inferior sau piridil, R_9 și R_{10} reprezintă
independent hidrogen sau alchil inferior sau 35
împreună reprezintă $-(\text{CH}_2)_4$ - sau $(\text{CH}_2)_5$ -
precum și sărurile acceptabile farmaceutice.
(EP 0077754).

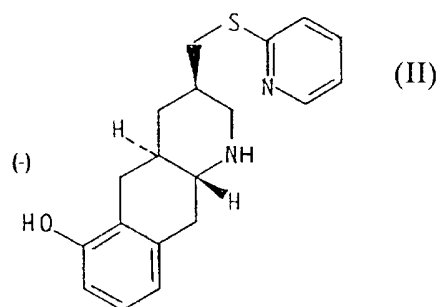
Invenția lărgeste gama derivaților de 40
benzo/g/chinolină cu o octa- hidrobzeno/
g/chinolină care este $(-)-(3\beta, 4\alpha, 10\alpha\beta-1,2,3,4,4a,5,10a\text{-octahidro-3-}[(2\text{-piridiltio})\text{metil}]\text{-1-metil-6-hidroxibenzo/g/chinolină})$ cu formula I:

2



sub formă de bază liberă sau de săruri acide de adiție.

Compusul cu formula I se prepară, conform invenției, prin metilarea grupării amino secundare, de preferință, cu formaldehidă / NaBH_4 , a unui compus cu formula II:



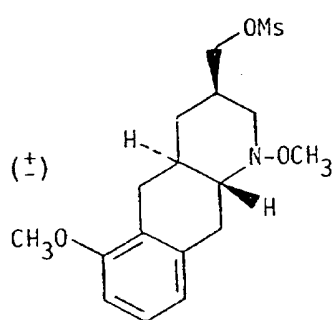
substanța rezultată putând fi transformată în sare acidă de adiție, prin procedee cunoscute.

Invenția prezintă ca avantaje obținerea unui compus și a sărurilor sale de adiție cu proprietăți farmacologice deosebite.

Compusul inițial, cu formula II, se poate prepara din compusul cu formula VII, compus cunoscut, în conformitate cu schema de reacție de mai jos.

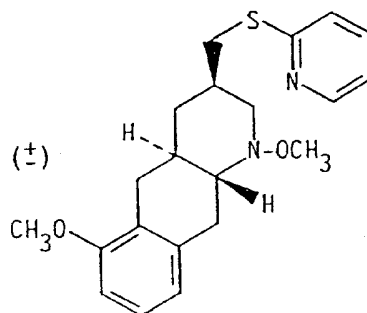
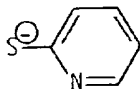
3

4



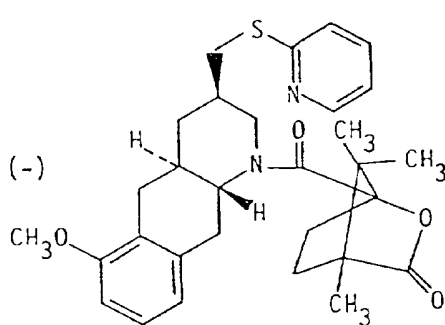
VII

Ms = mezil



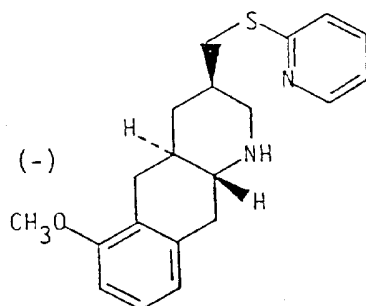
VI

Zn/AcOH

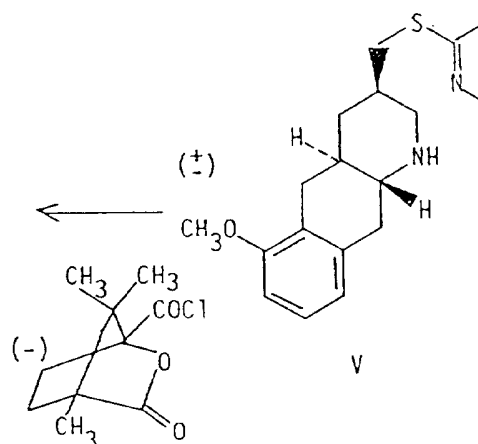


IV

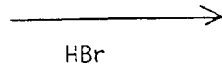
concentrat HCl



III



V

separare
prin cristalizare
fractionata

II

Se dă, în continuare, un exemplu de preparare a compusului cu formula I.

Exemplu. a) (+)-(3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1,6-dimetoxibenzo/g/chinolină 5

O soluție formată din 11 g (30,9 mM) de (+)-(3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-mesiloximetil-1,6-dimetoxibenzo/g/chinolină și 11 g (100 mM) de 2-mercaptopiridină în 200 ml dimetilformamidă se amestecă la 10...15°C cu 4 ml hidroxid de sodiu soluție 2N și se agită la temperatura camerei timp de 20 h. Suspensia se prelucrează prin concentrare într-un evaporator rotativ, amestecare cu apă și extragere cu clorură de metilen. Fazele organice se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează. Prin cromatografie pe silicagel cu clorură de metilen/etanol 3%, se obțin 5,6 g din compusul din titlu (49% din teorie). RMN (CDCl₃, 360 MHz): δ 0,94 (q, J=12 Hz, H-C9_{ax}), 2,74 (dd, J₁=12 Hz, J₂-18 Hz, H-C5_{ax}), 3,61 (s, N-OCH₃), 3,8 (s, C-OCH₃) 10 15 20

b) (+)-(3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-6-metoxi-benzo/g/chinolină 25

Se suspendă 10 g (27 mM) din compusul obținut mai sus și 37,8 g (570 mM) zinc într-o soluție formată din 55 ml apă și 110 ml acid acetic și se agită la temperatura camerei, timp de 20 h. Suspensia se filtrează prin Hyf10, se concentrează, se aduce la pH=7...8 cu hidroxid de sodiu soluție 2N și se extrage cu clorură de metilen. După uscare pe sulfat de sodiu, filtrare și concentrare pe evaporator rotativ, se obțin 8 g produs brut, ca un ulei galben și acesta se cromatografiază pe silicagel, folosind ca eluent clorură de metilen/metanol 2,5%. Se obțin astfel 4,6 g din compusul din titlu (50% din teorie) ca un ulei gălbui. 30 35 40

RMN (CDCl₃, 360 MHz): δ 1,03 (q, J=12 Hz, H-C9_{ax}), 2,67 (t, J=12, H-C5_{ax}), 2,88 (b, N-H), 3,8 (s, C-OCH₃) 45

c) (-)-(3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-6-metoxi-benzo/g/chinolină 50

Pentru a scinda racematul, amina racemică secundară, obținută mai sus, se

convertește folosind clorură de acid (-)-camfanic, în două amide diastereoizomere, care se separă prin cristalizare fracționată din diizopropileter.

Cele două amide diastereoizomere au următoarele valori de rotație:

(CHCl₃): α / α _D²⁰ = 108°C, respectiv α / α _D²⁰ = +86°.

Pentru a executa hidroliza amidei, 3,4 g (6,5 mM) din amida cu α / α _D²⁰ = 108° se agită timp de 16 h, la 105°C, în 135 ml acid clorhidric concentrat, se diluează cu apă, se neutralizează la 10°C cu soluție hidroxid de sodiu 10 N și se extrage cu clorură de metilen/10 izopropanol. Fazele organice se usucă cu sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează pe evaporator rotativ. Randamentul este de 2 g produs brut care se cromatografiază pe silicagel cu clorură de metilen/7% metanol. 1,6 g enantiomer pur rezultat se folosesc mai departe fără caracterizare.

d) (-)-(3 β , 4 $\alpha\delta$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-6-hidroxi-benzo/g/chinolină 25

Enantiomerul pur, obținut mai sus, în cantitate de 1,6 g (4,7 mM) introdus în 14 ml HBr 47%, se agită timp de 6 h, la 100 °C. Amestecul se concentrează, apoi se neutralizează cu soluție de hidroxid de sodiu 2N și se extrage cu clorură de metilen/10% izopropanol. După uscare pe sulfat de sodiu, filtrare și concentrare prin evaporare, se obțin 1,8 g derivat de hidroxi brut, care se cromatografiază pe silicagel cu clorură de metilen/7% metanol. Derivatul de hidroxi pur, rezultat în cantitate de 1 g, se N-metilează imediat.

e) (-)-(3 β , 4 $\alpha\alpha$, 10 $\alpha\beta$)-1, 2, 3, 4, 4 α , 5, 10, 10 α -octahidro-3-[(2-piridiltio)metil]-1-metil-6 hidroxi-benzo/g/chinolină 40

O soluție de 1 g (3,06 mM) din derivatul de hidroxi obținut mai sus și 8 ml soluție apoasă 35% de formaldehidă în 80 ml metanol se agită timp de 30 min, la temperatura camerei și se amestecă apoi încet, în porțiuni, la 0°C cu 2,2 g NaBH₄. După agitare timp de 2 h la temperatura camerei, se concentrează, se amestecă cu bicarbonat de sodiu, în soluție și extrage cu cloroform. Prin uscare pe sulfat de sodiu,

filtrare și concentrare prin evaporare se obține 1 g (99% din teorie) compusul pur din titlu, care se cristalizează din acetonă/acetat de etil: $[\alpha]_D^{20} = -162^\circ$ (piridină). Urmează recristalizare din acetonă/acetat de etil: $[\alpha]_D^{20} = -160^\circ$ (piridină), punct de topire: 186....187°C.

Compusul cu formula I și sărurile sale acide de adiție, fiziologic acceptabile, conform invenției, prezintă activități farmacologice interesante în teste pe animale și în consecință se pot folosi ca substanțe farmaceutice.

Compușii, conform invenției, prezintă activitate deosebită dopaminergică *in vivo*, pe sistemul nervos central, care este detectată prin rotație contralaterală atunci când se administrează în doze de la 1 la 20 mg/kg p.o. sau de la 0,1 la 0,3 mg/kg s.c. șobolanilor care au suferit leziuni unilaterale în tractul de dopamidă nigrostriatal printr-o injecție de 6-hidroxidopamină (U.Ungerstedt, Acta Physiol. Scand. Suppl. 367, 69-93, 1973).

Compușii, conform invenției, se pot în consecință folosi ca agenți dopaminergici, de pildă, în tratamentul maladiei Parkinson.

De asemenea, compușii, conform invenției, determină o descreștere a presiunii intraoculare la iepuri, la concentrații de 10 la 100 μ M. Iepuri masculi de circa 1/2 kg sunt ținuti în cuști, lăsându-se capul liber. Soluțiile cu compusul care urmează să fie testat se aplică pe ochiul drept și soluții după plac pe ochiul stâng (2 picături din fiecare, adică circa 40 μ l). Ochii se anesteziază mai întâi cu o soluție care conține Novesina (0,4%) și fluoresceină (0,05%) și tensiunea oculară se determină la intervale diferite, după administrare (10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 și 241 min), pentru care se aplică un tenometru de calmare după Goldberg. Compușii, conform invenției, sunt de aceea folosiți cu succes în tratamentul pentru glaucom.

Compușii, conform invenției, prezintă, de asemenea, activitate într-un test de comportament depresiv (R.D.Porsolt ș.a., Arch.int.Pharmacodyn, 229, 327-336, 1977) la administrare de doze de 10 la 100 mg/kg p.o. și deci se pot folosi și ca antidepresivi.

Mai mult încă, compușii, conform invenției, efectuează o inhibare a dependenței față de cocaină atunci când se administrează în doze de 0,1 la 10 mg/kg p.c. la maimuțe care iau singure drogul, după metoda descrisă în Psychopharmacologia (Berl.) 16,30-48 (1969).

Compușii, conform invenției, se folosesc așadar la prevenirea, reducerea sau tratamentul dependenței (sau pentru tratament după dezintoxicare pentru a evita reapariția dependenței) care provine din abuz de cocaină.

Pentru activități terapeutice o dozare zilnică indicată se găsește în intervalul de la circa 1 la 100 mg, îndeosebi, circa 10 la 80 mg din compusul, conform invenției, care se administrează în mod convenabil, de pildă, în doze parțiale până la de 4 ori pe zi.

Compușii, conform invenției, se pot administra în orice mod obișnuit, de exemplu, oral, sub formă de tablete sau de capsule sau parenteral, de exemplu, sub formă de soluții sau suspensii injectabile.

Pentru tratamentul de glaucom, compușii, conform invenției, se aplică topic în ochi, în soluții oftalmologice, de circa 0,002 la circa 0,02%.

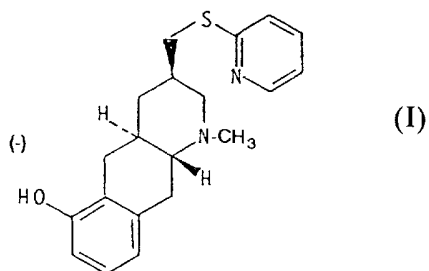
În consecință, compusul, conform invenției, se folosește ca substanță farmaceutică, de pildă, pentru tratamentul de glaucom, de depresiune, de dependență de cocaină sau de *Morbus Parkinson*.

Compusul, conform invenției, formează, de asemenea, compoziții farmaceutice, în asociere cu cel puțin un material de suport sau cu un diluant farmaceutic. Aceste compoziții se pot prepara în mod

obișnuit.

Revendicări

1. Octahidrobenczo/g/chinolină, 5
caracterizat prin aceea că este (-)-(3β, 4α, 10aβ)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-3-[(2-piridiltio)-metil]-1-metil-6-hidroxi-benczo/g/chinolina cu formula I:

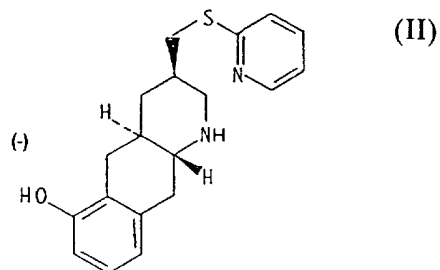


sub formă de bază liberă sau de săruri acide 20
 de adiție.

2. Procedeu pentru prepararea compusului cu formula I, prin metilarea grupării amino secundare, de preferință,

Președintele comisiei de invenții: chim. Novac Maria
 Examinator: ing. Marin Elena

de formaldehidă/Na BH₄ caracterizat prin aceea că se supune metilării un compus cu formula II:



substanța rezultată putând fi transformată în sare acidă de adiție, prin procedee cunoscute.

3. Compus, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că asociat sub formă acceptabilă fiziologic cu ingrediente farmaceutice cunoscute formează compoziții farmaceutice utilizate pentru tratamentul maladiei *Morbus Parkinson*, depresiei sau dependenței de cocaină, afecțiunilor oftalmologice.