

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241050
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 09 10 79
(21) [PV 6138-84]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 10 78
(10 654/78) a od 03 08 79 (7156/79)
Švýcarsko

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

[72]

Autor vynálezu

IMHOF RENÉ dr., WITTNAU; KYBURZ EMILIO dr., REINACH
(Švýcarsko)

[73]

Majitel patentu

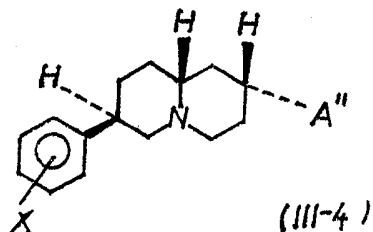
F. HOFFMANN — LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby fenylichinolizidinů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových farmakologicky aktivních fenylichinolizidinů.

Fenylichinolizidiny podle vynálezu jsou představovány sloučeninami obecného vzorce III-4.

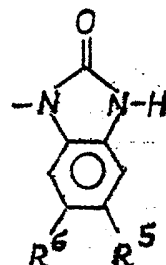


v němž

X znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu v o-, m- nebo p-poloze,

A'' znamená skupinu vzorce

2



kde

R⁵ a R⁶ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, methoxy skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo znamenají společně skupinu —(CH₂)₄,

ve formě racemátů nebo enantiomerů, jakož i ve formě volných bází a adičních solí s kyselinami.

Jak je uvedeno v obecném vzorci III-4 a v různých následujících vzorcích, nacházejí se atomy vodíku v polohách 7 a 9a vzájemně v poloze trans, přičemž je v těchto vzorcích atom vodíku v poloze 9a uveden libovolně v

β -poloze a atom vodíku v poloze 7 je odpovídajícím způsobem uveden v poloze α . Fenylnchinolizidiny podle předloženého vynálezu, jakož i odpovídající meziprodukty a výchozí látky nejsou však omezeny na tuto absolutní konfiguraci, nýbrž zahrnují také odpovídající enantiomerní formy, tedy sloučeniny s vodíkem v polohách 9a a 7 β , jakož i racemáty těchto obou enantiomerních forem. Totéž platí s ohledem na konfiguraci v poloze 2 fenylnchinolizidinů. Pokud, jako ve vzorci III, jsou atomy vodíku v polohách 2 a 9a uvedeny v poloze β a atom vodíku v poloze 7 v poloze α , pak se má tím určit relativní konfigurace na těchto třech centrech asymetrie (9aH ku 7H: trans; 9aH ku 2H: cis), avšak nevyjadřuje to žádné omezení na jeden enantiomer.

Alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku uváděné shora a dále označují skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž skupiny obsahující 3 a více atomů uhlíku mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený.

Jako adiční soli fenylnchinolizidinů s kyselinami podle předloženého vynálezu přicházejí v úvahu farmakologicky snášitelné soli s organickými a anorganickými kyselinami používanými obvykle pro tvorbu solí. Jako příklady těchto kyselin lze uvést: minerální kyseliny (například kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu fosforečnou a halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíkovou kyselinu a bromovodíkovou kyselinu) a organické kyseliny (například kyselinu vinovou, kyselinu citrónovou, alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny, maleinovou kyselinu, mandlovou kyselinu atd. Soli se mohou připravovat o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce III-4 jsou převážně neurolepticky účinné. Výhodné jsou deriváty benzimidazolínů obecného vzorce III-4, v němž X znamená atom vodíku, atom fluoru v poloze ortho nebo atom chloru v poloze ortho, R⁵ znamená atom fluoru, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu a R⁶ znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru.

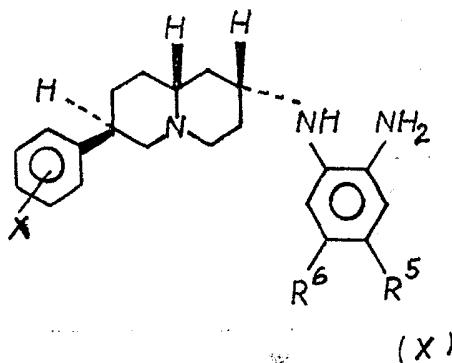
Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny obecného vzorce III-4:

- a) X = o-Cl; R⁵, R⁶ = H
- b) X = o-Cl; R⁵, R⁶ = CH₃
- c) X = o-Cl; R⁵, R⁶ = Cl
- e) X = o-Cl; R⁶ = H; R⁵ = R₃ = CF₃
- f) X = o-Cl; R⁶ = H; R⁵ = Cl
- i) X = o-Cl; R⁵ a R⁶ společně = -(CH₂)₄-
- j) X = o-F; R⁵, R⁶ = CH₃
- k) X = o-F; R⁵, R⁶ = Cl
- m) X = o-F; R⁵ a R⁶ společně = -(CH₂)₄-
- n) X = o-F; R⁶ = H; R⁵ = CF₃
- p) X = o-F; R⁶ = H; R⁵ = Cl.

Postupem podle předloženého vynálezu se nové fenylnchinolizidiny obecného vzorce

III-4 vyrábějí kondenzací fenyldiaminu obecného vzorce X

Postupem podle předloženého vynálezu se nové fenylnchinolizidiny obecného vzorce III-4 vyrábějí kondenzací fenyldiaminu obecného vzorce X



v němž

X, R⁵ a R⁶ mají shora uvedené významy, působením cyklizačního činidla obecného vzorce XI



v němž

R^b a R^c znamenají halogen, aminoskupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakční směsi a získané racemáty se popřípadě rozštěpí, načež se získané báze popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami.

Uvedená reakce se může provádět o sobě známými metodami. Jako cyklizačního činidla se může používat například fosgenu, karbonyldiimidazolu nebo močoviny.

Sloučeniny uváděné dále jako meziprodukty, popřípadě jako výchozí látky, se — pokud nejsou známy — mohou vyrábět o sobě známými metodami, například způsobem popsaným v příkladu 1.

Příprava nových výchozích látek obecného vzorce X tvoří rovněž součást předloženého vynálezu.

Fenylnchinolizidiny obecného vzorce III-4 podle předloženého vynálezu se vyznačují cennými farmakologickými vlastnostmi. Tyto sloučeniny jsou účinné neurolepticky, centrálně tlumivě, trankvilizačně, nebo/a antiemeticky a mohou se tudíž používat jako antipsychotika nebo jako antimetika při léčení psychózy, neurózy a nausey.

Neuroleptické vlastnosti sloučenin se číselně zjišťují podle následujících testů:

„Pole Climbing“ — test (krysa)

K provedení pokusu se na jednu dávku použije skupiny 10 krys, které byly cvičeny na to, aby se vyskočením na vertikálně umístěnou izolovanou tyč v pokusné kleci vyhlý elektrického šoku {nepodmíněné dráždění} vyvolanému prostřednictvím mřížky v podlaze, který následuje bezprostředně po akustickém signálu {podmíněné dráždění}. Potlačení podmíněné reakce u 50 % krys během pozorovacího intervalu 6 hodin se určuje parametrem ED 50 BCR, potlačení nepodmíněné reakce se určuje parametrem ED 10 BUR.

Test na vázání spiroperidolu (in vitro)

Při pokusech in vitro se jako receptoru používá corpus striatum z telete [literatura: Creese a další, Life Sci. 17, 993 (1975)] a inkubuje se analogicky podle metod popsanych Fieldsem a dalšími, Brain Research 136, 578 (1977) [³H]-spiroperidolem. Pomocí programu zvoleného počítačem se ze čtyř různých koncentrací při trojnásobném provádění určí dávka IC 50, která udává koncentraci testované látky, při které dochází k 50% uvolnění specifické vazby [³H]-spiroperidolu na receptor.

V následující tabulce A jsou shrnuty výsledky těchto pokusů:

Tabulka A

sloučenina	Pole BCR ED ₅₀ i.p. (mg/kg)	Climbing BUR ED ₁₀ i.p. (mg/kg)	vázání spiroperidolu IC ₅₀ (nanomolární)
rac.-1-[(9aβH)-7β-(chlorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid	1,75	4,55	5
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-trifluormethyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid	0,21	0,41	10
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-chlor-2-benzimidazolinon-hydrochlorid	0,064	0,175	3,1
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-6-chlor-2-benzimidazolinon	2,4	3,7	16
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-fluor-2-benzimidazolinon	2,6	3,0	16
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5,6-difluor-2-benzimidazolinon	4,4	4,5	14
rac.-1-[(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-trifluormethyl-2-benzimidazolinon	0,58	0,53	11
[+]-[2R,7R,9aR]-1-[7-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2-chinolizin-2-yl]-5-trifluormethyl-2-benzimidazolin	0,06 p.o.	0,05	0,6
(-)-[2S,7S,9aS]-1-[7-(o-fluorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2-yl]-5-trifluormethyl-2-benzimidabolin	> 30 p.o.		81

Sloučeniny obecného vzorce III-4 podle vynálezu se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou podávat orálně, například formou tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikace se však může provádět také rektálně, například formou čípků, lokálně nebo perkutánně, například formou mastí, krémů, želé, roztoků, nebo parenterálně, například formou injekčních roztoků.

Pro výrobu tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se mohou fenylchinolizidiny podle vynálezu zpracovávat s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takovéto pomocné látky lze používat například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle, laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, stearovou kyselinu nebo její soli atd.

Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako pomocné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalně polyoly atd.; podle skupenství účinné látky nejsou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné pomocné látky.

Pro výrobu roztoků a sirupů se jako pomocné látky hodí například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza apod.

Pro injekční roztoky se jako pomocné látky hodí například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd.

Pro čípky, dále pro lokální a perkutánní aplikační formy se jako pomocné látky hodí například přírodní nebo ztužované oleje, vosky, tuky, polokapalně nebo kapalně polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou vedle toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizační prostředky, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, povlaky nebo anti-oxidační prostředky. Dále mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Množství účinné látky v uvedených farmaceutických přípravcích se může pohybovat v rozmezí od 0,5 do 100 mg. Při orální aplikaci přichází v úvahu asi 0,05 až asi 10 miligramů/kg na 1 den a při parenterální aplikaci množství účinné látky od asi 0,01 mg/kg do 1 mg/kg na 1 den.

Příklad 1

a) K roztoku 7,20 g rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizinu ve 180 mililitrech methylenchloridu se přidá 4,59 g N,N'-karbonyldiimidazolu (93%) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vyloučený reakční produkt se po 20 hodinách odfiltruje, promyje se třikrát vždy 100 mililitry methylenchloridu a potom se vysuší. Získá se 6,45 g (83,5 %) krystalického rac.-1-[(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-(trifluormethyl)-2-benzimidazolinonu. Teplota tání 304 až 306 stupňů Celsia.

Jestliže se místo rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizinu použije k reakci s N,N'-karbonyldiimidazolem příslušné substituované fenylendiaminy, pak se dospěje k následujícím produktům:

Tabulka 1

rac.-1-[(9 α β H)-7 β -(R_a)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-(B)-2-benzimidazolinon:

R _a	B	teplota tání (°C)
o-fluorfenyl	5-chlor báze	283 — 285
o-chlorfenyl	hydrochlorid	298 — 304
o-chlorfenyl	5-chlor báze	223 — 230
o-chlorfenyl	5-trifluor báze	257 — 259
o-fluorfenyl	methyl hydrochlorid	240 — 245
o-fluorfenyl	5,6-dichlor hydrochlorid	300 — 305
	5,6-dichlor hydrochlorid	> 250

b) rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizin, který se používá jako výchozí látka v odstavci a), se může vyrobit následujícím způsobem:

25,7 g rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizinu se hydrogenuje v 0,9 litru tetrahydrofuranu a 0,9 litru methanolu v přítomnosti 13 g Raneyova niklu po dobu 20 hodin při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku. Potom se katalyzátor odfiltruje a fil-

trát se odpaří. Získá se 23,6 g (99 %) krystalického rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizinu, který se může popřípadě překrystalovat ze směsi alkoholu a ethylacetátu. Teplota tání 133 až 138 °C.

Redukují-li se místo rac.-(9 α β H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizinu příslušné substituované nitroderiváty, pak se dospěje k následujícím sloučeninám:

Tabulka 2

rac.-(9 α H)-7 β -(R_a)oktahydro-2 α -(B)chinolizin:

R _a	B	teplota tání (°C)
o-fluorfenyl	2-amino-4-chloranilino	137 — 141
o-fluorfenyl	2-amino-4,5-dichloranilino	164 — 166
o-chlorfenyl	2-amino-4-chloranilin	170 — 172
o-chlorfenyl	2-amino-4,5-dichloranilin	148 — 150
o-chlorfenyl	α' , α' , α' -trifluor-2-amino- -p-toluidino	151 — 153

c) rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizin, který se používá jako výchozí látka v odstavci b), se může vyrobit následujícím způsobem:

20,0 g rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizin se rozpustí v 300 ml cyklohexanolu (99%), k roztoku se přidá 8,62 g bezvodého uhlíčitanu sodného a směs se zahřívá na 160 °C. Při této teplotě se přikape během 3 hodin roztok 20,0 gramu 4-chlor-3-nitrobenzotrifluoridu ve 200 mililitrech cyklohexanolu (> 99%). Potom se reakční roztok udržuje další 4 hodiny při teplotě 160 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se odfiltruje anorganický zbytek a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 500 ml horkého ethylacetátu, přidá se 5 g

aktivního uhlí a reakční směs se vaří 5 minut pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs za horka zfiltruje přes křemelinu, filtrát se zahustí na objem 200 ml a přidá se 100 ml n-hexanu. Vykřystaluje 22,3 g rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-H-chinolizinu. Teplota tání 163 až 165 °C. Chromatografickým matečným louhu na 250 g silikagelu za použití směsi n-hexanu a ethylacetátu (4 : 1) jako elučního činidla se získá opět 5,45 g produktu. Celkový výtěžek činí 78,8 %.

Jestliže se místo rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizin použije k reakci s příslušně substituovanými o-chlor-nitrobenzeny odpovídajícím způsobem substituovaných aminochinolizidinů, pak se získají následující sloučeniny:

Tabulka 3

rac.-(9 α H)-7 β -(R_a)oktahydro-2 α -(B)-2H-chinolizin:

R _a	B	teplota tání (°C)
o-fluorfenyl	2-nitro-4-chloranilin	185 — 187
o-fluorfenyl	2-nitro-4,5-dichloranilin	202 — 203
o-chlorfenyl	2-nitro-4-chloranilino	183 — 185
o-chlorfenyl	2-nitro-4,5-dichloranilin	197 — 199
o-chlorfenyl	α' , α' , α' -trifluor-2-nitro- -p-toluidin	154 — 155

d) rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizin, který se používá jako výchozí látka v odstavci c), se může získat následujícím způsobem:

84,3 g rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-onu se zahřívá v 1 700 mililitrů methanolu s 47,4 g hydroxylaminhydrochloridu a 94,3 g uhlíčitanu draselného (bezvodého) po dobu 1½ hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se methanol oddestiluje a zbytek se rozdělí mezi 750 ml vody, 600 ml chloroformu a 150 ml isopropanolu. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 250 ml směsi sestávající z 200 ml chloroformu a 50 ml isopropanolu, spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a potom se odpaří. Získá se 85,3 g oximu, který se rozpustí v 1,5 litru tetrahydrofuranu, 0,5 litru alkoholu, jakož i v 1 litru (5% g/g

amoníaku v alkoholu) a poté se po dobu 30 hodin hydrogenuje v přítomnosti 45 g Raneyova niklu při teplotě místnosti a atmosférické tlaku. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Ze zbytku se může rozpustěním ve 400 ml alkoholu a přidáním 130 mililitrů 5 N roztoku chlorovodíku v alkoholu vykřystalovat 53,3 g dihydrochloridu rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizinu. Teplota tání 299 až 302 stupňů Celsia. Diastereomerní rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 β -(amino)oktahydro-2H-chinolizin je jako dihydrochlorid rozpustěn v matečném louhu.

Jestliže se místo rac.-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-onu aminují příslušně substituované chinolizidinony, pak se získají následující produkty:

Tabulka 4

rac.-(9 α H)-7 β -(R_a)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizin:

R _a	B	teplota tání (°C)
o-chlorfenyl	dihydrochlorid	293 — 296

e) rac.-(9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-on, který se používá jako výchozí látka, se může získat následujícím způsobem:

76,2 g methyl-rac.-(1 α H,9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu se rozpustí v 1,2 litru 6 N chlorovodíkové kyseliny a reakční směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Ochlazený reakční roztok se vylíje na led a směs se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Extrakcí 3 × 500 ml methylenchloridu a odpařením organické fáze vysušené síranem hořečnatým se získá 68 g surového produktu. Ze směsi etheru a hexanu krystaluje 50,4 g rac.-(9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)-oktahydro-2H-chinolizin-2-onu. Teplota tání 80 až 82 °C (81 %).

Jestliže se místo methyl-rac.-(1 α H,9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu dekarboxyluje ekvimolární množství příslušně substituovaného β -ke-toesteru, pak se získají následující produkty:

Tabulka 5

rac.-(9 α H)-7 β -(R_a)oktahydro-2H-chinolizin-2-on:

R _a	teplota tání (°C)
fenyl	71 — 72
p-chlorfenyl	80 — 82
p-trifluormethylfenyl	103 — 104
o-methylfenyl	IČ (film) 1726 cm ⁻¹
m-methoxyfenyl	IČ (film) 1726 cm ⁻¹
2,4-dichlorfenyl	116 — 117
2,6-dichlorfenyl	116 — 118
o-fluorfenyl	74 — 76

f) Oktahydrokarboxylát, který se používá jako výchozí látka v odstavci 1e) se může získat z odpovídajícího hexahydrokarboxylátu následujícím způsobem:

180 g methyl-rac.-7-(o-chlorfenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu se suspenduje v 3,6 litru dimethoxyethanu, suspenze se ochladí na -30 °C a za míchání se přidá 1,33 litru diisobutylaluminiumhydridu (20% roztok v toluenu). Potom se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě -20 až -30 °C a při této teplotě se hydrolyzuje přidáním 1,72 litru 2 N roztoku hydroxidu sodného. Za účelem zpracování se směs rozdělí mezi 25 litrů vody a 20 litrů chloroformu, organická fáze se znovu promyje 2 × 5 litry vody, vysuší se síranem hořečnatým

a odpaří se. Získá se 185,2 g surového produktu. Ze směsi etheru a hexanu vykřystaluje 109 g produktu. Chromatografickým matečného louhu na 1 kg silikagelu ethylacetátem se získá opět 37 g produktu. Celkový výtěžek methyl-rac.-(1 α H,9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu činí 136 g (81 %), teplota tání 122 až 124 °C.

Použije-li se k redukci místo methyl-rac.-7-(o-chlorfenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu ekvimolárního množství příslušně substituovaného eduktu a redukce se provádí diisobutylaluminiumhydridem, pak se dospěje k následujícím sloučeninám:

Tabulka 6

methyl-rac.-(1 α H,9 α H)-7 β -(R_a)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylát:

R _a	teplota tání (°C)
fenyl	114 — 116
p-chlorfenyl	102 — 105
p-trifluormethylfenyl	108 — 111
o-methylfenyl	94 — 98
m-methoxyfenyl	IČ (film): 1752, 1723, 1660 cm ⁻¹
2,4-dichlorfenyl	116 — 118
2,6-dichlorfenyl	130 — 131
o-fluorfenyl	109 — 110

g) Hexahydrokarboxylát, který se používá jako výchozí látka při postupu podle odstavce 1f), se může získat následujícím způsobem:

150 g 5-(o-chlorfenyl)-2-piperidon se rozpustí ve 2 litrech methylenchloridu a tento roztok se za míchání během 1 hodiny přikape ke 410 g triethyloxoniumtetrafluoroborátu v 1 litru methylenchloridu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem a ponechá se dalších 15 hodin při teplotě místnosti. Do roztoku ochlazeného na 0 °C se potom přikape za intenzivního míchání 372 g uhlíčitanu draselného v 370 ml vody. Reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se methylenchloridová fáze oddekantuje a zbytek se extrahuje dvakrát 500 ml methylenchloridu. Methylenchloridová fáze vysušená uhlíčitanem draselným se zahustí na olejovitý, částečně krystalický zbytek, tento zbytek se vyvaří v 1 litru he-

xanu a horký roztok se zfiltruje. Z filtrátu se po odpaření hexanu získá 151,4 g olejovitého laktimetheru: 3-(o-chlorfenyl)-6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin (IČ spektrum: film 1 684 cm⁻¹).

Laktimether (151 g) se rozpustí v 1,4 litru methanolu, přidá se 1,3 g bezvodé p-toluen-sulfonové kyseliny a potom se během 60 minut přidá 85 g methylesteru 3-oxo-5-pentenové kyseliny (Nazarovo činidlo). Po 20 hodinách při teplotě místnosti se snadno těkavé podíly odstraní ve vakuu, zbytek se potom vyjme methylenchloridem a promyje se 500 mililitry nasyceného roztoku uhličitanu sodného. Methylenchloridová fáze se vysuší síranem hořečnatým, znovu se zahustí a zbytek se nechá vykristalovat ze směsi ethylacetátu a etheru (4 : 1) (800 ml). Získá se 123,7 g (54 %) methyl-rac.-7-(o-chlorfenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu. Teplota tání 145 až 147 °C.

Jestliže se místo 5-(o-chlorfenyl)-2-piperidonu použije ekvimolární množství příslušně substituovaných piperidonů, pak se získají následující sloučeniny:

Tabulka 7

Methyl-rac.-7-(R_n)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylát:

R _n	teplota tání (°C)
fenyl	148 — 149
p-chlorfenyl	185 — 187
p-trifluormethylfenyl	144 — 145
o-methylfenyl	183 — 184
m-methoxyfenyl	133 — 134
2,4-dichlorfenyl	153 — 155
2,6-dichlorfenyl	159 — 162
o-fluorfenyl	165 — 167

Stejným způsobem jako v příkladu 1a) se mohou získat následující sloučeniny:

rac.-1-[(9αβB)-7β-(o-chlorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid, teplota tání 310 stupňů Celsia.

Teplota tání báze 268 až 272 °C.

Tabulka 8

Rac.-1-[(9αβH)-7β-(R_n)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-(B)-2-benzimidazolinony:

R _n	B	sůl — báze	teplota tání (°C)
o-chlorfenyl	5,6-dichlor	hydrochlorid	300 — 305
o-chlorfenyl	5,6-H	hydrochlorid	315 — 318
o-chlorfenyl	5,6-dimethoxy	hydrochlorid	229 — 235
o-chlorfenyl	5-(CH ₂) ₄ -6	hydrochlorid	245 — 250
p-chlorfenyl	5,6-H	báze	244 — 248
p-chlorfenyl	5,6-dimethyl	báze	289 — 295
o-methylfenyl	5,6-H	hydrochlorid	285 — 290
o-methylfenyl	5,6-dimethyl	hydrochlorid	291 — 293
o-methylfenyl	5,6-dichlor	báze	294 — 297
fenyl	5,6-H	hydrochlorid	223 — 228
fenyl	5,6-dimethyl	hydrochlorid	295 — 302
fenyl	5,6-dichlor	báze	295 — 300
fenyl	5,6-dimethoxy	báze	248 — 250
o-fluorfenyl	5,6-dimethyl	hydrochlorid	> 300
o-fluorfenyl	5,5-dichlor	hydrochlorid	> 250
o-fluorfenyl	5,6-difluor	hydrochlorid	> 300
o-fluorfenyl	5-(CH ₂) ₄ -6	hydrochlorid	248 — 250

Příklad 2

K roztoku 14,0 g rac.-1-[(9αβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-(trifluormethyl)-2-benzimidazolinonu ve 250 mililitrech methanolu a 500 ml chloroformu se přidá roztok 7,0 g (+)-2,2'-(1,1'-binaftyl)-fosforečné kyseliny ve 100 ml methanolu a 100 ml methylenchloridu. Směs se postupně odpaří na objem 500 ml, a při teplotě 20 °C vykristaluje 11,0 g (+)-fosfátu. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi chloroformu, methanolu a acetonitrilu v poměru 4 : 2 : 1 zbude 5,5 g (+)-fosfátu, z něhož lze působením amoniaku uvolnit (—)-bázi, tj. 2,75 gramů (39 % teorie) (—)-(2S,7S,9aS)-1-[(o-

-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-yl]-5-(trifluormethyl)-2-benzimidazolinonu. Po překrystalování ze směsi chloroformu a methanolu v poměru 2 : 1 se získá (—)-báze o teplotě tání 297 až 300 °C. [α]_D²⁰ = -10,5° (c = 1, v chloroformu a methanolu v poměru 2 : 1).

Matečné louhy z krystalizace (+)-fosfátu se zalkalizují koncentrovaným amoniakem a směs se extrahuje směsí ethylacetátu a etheru v poměru 1 : 1. Organická fáze se promyje do neutrální reakce vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 10,6 g báze. Tato báze se rozpustí ve 250 ml methanolu a 500 ml chloroformu a k získanému roz-

toku se přidá 5,0 g (–)-2,2'-(1,1'-binaftyl)-fosforečné kyseliny ve 100 ml methanolu a 100 ml methylenchloridu. Tato směs se potom zahustí na objem 500 ml, přičemž vykřystaluje 9,5 g (–)-fosfátu a ten se dvakrát překrystaluje ze směsi chloroformu, methanolu a acetonitrilu v poměru 4 : 2 : 1. Zbude 5,3 g (–)-fosfátu, z něhož se působením amoniaku uvolní báze, tj. 2,8 g (40 % teorie) (+)-(2R,7R,9aR)-1-[(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-yl]-5-(trifluormethyl)-2-benzimidazolionu. Krystalizací ze směsi chloroformu a methanolu v poměru 2 : 1 se získá (+)-báze o teplotě tání 297 až 300 °C. $[\alpha]_D^{20} = +10,6^\circ$ (c=1, ve směsi chloroformu a methanolu v poměru 2 : 1).

Příklad 3

Stejným způsobem jako je popsán v příkladu 1a) se připraví následující sloučeniny:

z rac. (9 α βH)-7β-(o-chlorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-5-chloranilino)-2H-chinolizinu o teplotě tání 158 až 162 °C se získá

rac. 1-[(9 α βH)-7β-(o-chlorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-6-chlor-2-benzimidazolion-hydrobromid o teplotě tání 248 až 256 stupňů Celsia (74% výtěžek) a

z rac.-(9 α βH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-5-fluoranilino)-2H-chinolizinu o teplotě tání 116 až 118 °C se získá

rac. 1-[(9 α βH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-fluor-2-benzimidazolion o teplotě tání 268 až 272 °C (68% výtěžek).

Následující příklady objasňují složení a přípravu farmaceutických přípravků, které obsahují jako účinnou složku fenylchinolizidiny podle vynálezu:

Příklad A

Tablety:

na 1 tabletu

rac. 1-[(9 α βH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-chlor-2-benzimidazolion-hydrochlorid	10,0 mg
laktóza	129,0 mg
kukuřičný škrob	50,0 mg
želatinový kukuřičný škrob	8,0 mg
vápenatá sůl stearové kyseliny	3,0 mg

celková hmotnost	200,0 mg
------------------	----------

Účinná látka, laktóza, kukuřičný škrob a želatinovaný kukuřičný škrob se navzájem důkladně promísí. Směs se rozemele a potom se zvlhčí vodou na hustou pastu. Vlhká hmota se protlačí sítem, vlhký granulát se vysuší při teplotě 45 °C a vysušený granulát se pak důkladně smísí s vápenatou solí stearové kyseliny. Tento granulát se slisuje do tablet o hmotnosti 200 mg a o průměru asi 8 milimetrů.

Příklad B

kapsto

na 1 kapsli

rac. 1-[(9 α βH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-chlor-2-benzimidazolion-hydrochlorid	10,0 mg
laktóza	175,0 mg
kukuřičný škrob	30,0 mg
mastek	5,0 mg

celková hmotnost	220,0 mg
------------------	----------

Účinná látka, laktóza a kukuřičný škrob se vzájemně důkladně promísí a získaná směs se rozemele na rozmělnovacím stroji. Tato směs se nyní důkladně smísí s mastkem a získaná směs se plní do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad C

Parenterální aplikační forma (0,2 mg)

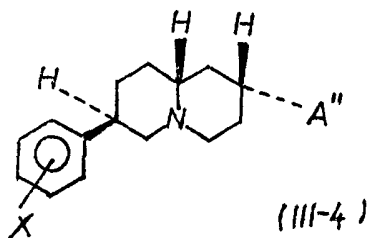
Každá ampule o obsahu 1 ml obsahuje:

rac. 1-[(9 α βH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-chlor-2-benzimidazolion-hydrochlorid	0,204 mg
	(2% nadbytek)
glukóza pro injekční účely	40,0 mg
voda pro injekční účely	
podle potřeby do	1,0 ml

K 2,04 g účinné látky se přidá 400 g glukózy rozpuštěné ve vodě pro injekční účely a vodou pro injekční účely se objem doplní na 10 000 ml. Tento roztok se buď sterilně filtruje, plní do bezbarvých ampulí, odvzdušní se dusíkem a ampule se zataví, nebo se plní do bezbarvých ampulí, ty se odvzdušní dusíkem, zataví se a potom se 30 minut sterilují v proudě páry nebo v autoklávu při teplotě 120 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

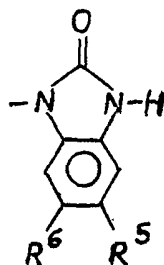
1. Způsob výroby fenylchinolizidinů obecného vzorce III-4



v němž

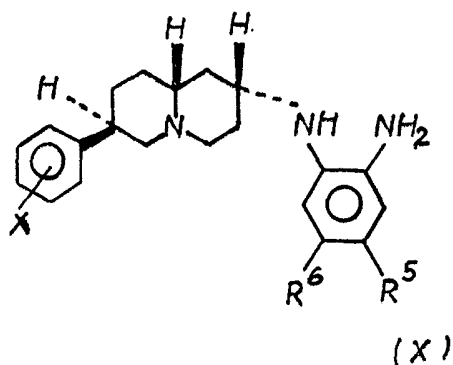
X znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu v o-, m- nebo p-poloze,

A'' znamená skupinu vzorce



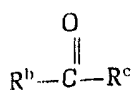
kde

R⁵ a R⁶ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, methoxy skupinu nebo trifluormethylovou skupinu nebo znamenají společně skupinu —(CH₂)₄—, ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se fenylendiamin obecného vzorce X



v němž

X, R⁵ a R⁶ mají shora uvedené významy, kondenzuje působením cyklizačního činidla obecného vzorce XI



(XI)

v němž

R^b a R^c znamenají halogen, aminoskupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě mezi 0°C a teplotou varu reakční směsi, získané racemáty se popřípadě rozštěpí a získaná báze se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako cyklizačního činidla používá sloučeniny obecného vzorce XI, v němž R^b a R^c znamenají atom halogenu nebo aminoskupinu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce III-4, v němž X znamená vodík, o-fluor nebo o-chlor, R⁵ znamená fluor, chlor nebo trifluormethylovou skupinu a R⁶ znamená atom vodíku, atom chloru nebo fluoru, a A'' má význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce III-4, v němž X znamená o-chlor, R⁶ znamená vodík a R⁵ znamená trifluormethylovou skupinu a A'' má význam uvedený v bodě 1.

5. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce III-4, v němž X znamená o-fluor, R⁶ znamená atom vodíku a R⁵ znamená chlor, a A'' má význam uvedený v bodě 1.

6. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce III-4, v němž X znamená o-fluor, R⁶ znamená atom vodíku a R⁵ znamená trifluormethylovou skupinu a A'' má význam uvedený v bodě 1.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce X a XI, za vzniku sloučenin obecného vzorce III-4, v němž A'' má význam uvedený v bodě 1 a X R⁵ a R⁶ mají některý z následujících významů:

- a) X = o-Cl; R⁵, R⁶ = H,
- b) X = o-Cl, R⁵, R⁶ = CH₃,
- c) X = o-Cl, R⁵, R⁶ = Cl,
- f) X = o-Cl, R⁶ = H; R⁵ = Cl,
- i) X = o-Cl; R⁵ a R⁶ znamenají společně —(CH₂)₄—,
- j) X = o-F; R⁵ a R⁶ = CH₃,
- k) X = o-F; R⁵, R⁶ = Cl,
- m) X = o-F; R⁵ a R⁶ znamenají společně —(CH₂)₄—.