

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81922

Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 27. 07. 1971 (P. 149684)

Pierwszeństwo: 29. 07. 1970 dla zastrz. 2 i 3
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 30. 05. 1973

Opis patentowy opublikowano: 30. 06. 1976

MKP C07d 39/10

Int. Cl² C07D 213/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
P. O. J. 100 000 000 000 000

Twórcy wynalazku: Hans Ott, Rudolf Süess

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych związków w położeniu 4a, 10b cis benzo(c) (1.6) naftyrydyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, związków w położeniu 4a, 10b cis benzo [c] [1,6] naftyrydyn o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową, atom fluoru, chloru, bromu, grupę trójfluorometylową lub nitrową, R₂ oznacza atom wodoru, chloru, niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę alkoksylową, a R₃ oznacza grupę metoksylową albo oba R₃ oznaczają razem grupę metylenodwuoksy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się przez utlenianie związku o wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, związanego w położeniu 4a, 10b-cis.

Utlenianie związków o wzorze 2 prowadzi się na przykład przez dodanie wodnego roztworu nadmanganianu potasowego do roztworu związku o wzorze 2 w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w eterze cyklicznym, takim jak dioksan, niższym ketonie, takim jak aceton i tym podobne. Jako środek utleniający stosuje się także na przykład dwutlenek manganu, octan rtęciowy, kwas chromowy i inne.

Związki o wzorze 1 można w znany sposób przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami i odwrotnie.

Oznaczane przez R₁ i R₂ niższe rodniki alkilowe i niższe grupy alkoksylowe zawierają korzystnie 1—4 atomów węgla, zwłaszcza 1—2 atomów węgla.

2

Związki o wzorze 2 są również nowe i można je otrzymać przez reakcję piperydyloaminy o wzorze 3, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie, podstawionej w pozycji 3,4 w konfiguracji cis, w kwaśnych warunkach z aldehydami o wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę znaną jako reakcja Pictet — Spenglera prowadzi się tak, że związki o wzorze 3 kondensuje się w obecności kwasu, na przykład kwasu solnego lub siarkowego ze związkami o wzorze 4. Nie zmienia się przy tym steryczna konfiguracja podstawników w pierścieniu piperydynowym, tak że stereochemia w pozycjach 4a i 10b (połączenie pierścieni) powstającej pochodnej ośmiowodoru — [c] [1,6] naftyrydyny o wzorze 2 jest taka sama jak wyjściowego produktu o wzorze 3. Praktycznie związki o wzorze 3 wprowadza się w postaci racematów.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają przy małej toksyczności interesujące właściwości farmakodynamiczne i dlatego można je stosować jako środki lecznicze. Charakteryzują się one w testach farmakologicznych szczególnie silnym hamowaniem agregacji płytek krwi wywołanym przez dwufosforan adenozyiny in vitro w bogatej w płytki plazmie królika (metoda turbidymetryczna według Borna). Wyraźne działanie hamujące obserwuje się już przy stężeniu około 2—10 µg/ml; prawie całkowite zahamowanie (80 — 100%) zachodzi przy stężeniu około 50 µg/ml. Wyżej podane właściwości wystę-

pują szczególnie silnie dla cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1,6] naftyrydyny. Na podstawie ich działania stosuje się je w zapobieganiu i terapii tych obrazów chorobowych, przy których przyczynową lub towarzyszącą istotną rolę odgrywają komplikacje związane z krzepliwością włączając tworzenie mikroskrzepów.

Stosowane dawki zmienia się w zależności od rodzaju zaleceń i leczonego stanu. Jednakże ogólnie zadawalające wyniki na zwierzętach testowych osiąga się przy dawce 0,1 — 40 mg/kg ciężaru ciała; tę dawkę można podawać w zależności od potrzeb w 2—3 częściach lub także w postaci o opóźnionym działaniu. Dla wyższych ssaków dawka dzienna wynosi około 10—400 mg. Do stosowania doustnego dawki dzienne zawierają około 3—200 mg związku o wzorze 1 obok stałych lub ciekłych nośników.

Jako środki lecznicze można podawać związki o wzorze 1 ewentualnie w postaci rozpuszczalnych w wodzie, fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami same lub w odpowiedniej postaci leku razem z farmakologicznie nieczynnymi substancjami pomocniczymi.

O ile wytwarzanie związków wyjściowych nie jest opisane, są one znane lub można je otrzymać według znanych sposobów, ewentualnie analogicznie do tutaj opisanych lub analogicznie do znanych sposobów.

W podanych niżej przykładach, które wynalazek bliżej wyjaśniają, nie ograniczając w żaden sposób jego zakresu, dane temperatury podane są w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1,6] naftyrydyna.

a) cis-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-ośmiowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1,6] naftyrydyna.

5 g dwu-chlorowodoru cis-4-amino-3-(3, 4-dwumetoksyfenyllo)-1-metylo-piperydyny i 7g aldehydu benzoowego ogrzewa się w 50 ml stężonego kwasu solnego i 50 ml dioksanu w ciągu 16 godzin w temperaturze 100°. Następnie mieszaninę reakcyjną silnie zatęża się pod próżnią, rozcieńcza wodą i fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie eterem w celu usunięcia nadmiaru aldehydu benzoowego. Fazę wodną alkalinizuje się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego (pH 12) i ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu połączonych faz organicznych nad siarczanem magnezu i odparowaniu do sucha pod próżnią pozostaje surowa mieszanina diastereoizomerów, którą w następnym etapie można stosować bez dalszego oczyszczania.

b) cis-1, 2, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1,6] naftyrydyna.

1 g otrzymanej według sposobu a) mieszaniny diastereoizomerów rozpuszcza się w 10 ml dioksanu i wkrapla do niej w temperaturze pokojowej roztwór 0,5 g nadmanganianu potasowego w 15 ml wody w ciągu 15 minut. Po upływie 30 minut odsącza się wytrącony dwutlenek manganu, przesącz

odparowuje się do sucha, a pozostałość dzieli się pomiędzy wodą a chlorek metylenu, fazą organiczną suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszcza się w 5 ml bezwodnego alkoholu i przez wprowadzenie gazowego chlorowodoru wytrąca dwuchlorowoderek substancji podanej w tytule, z którego w znany sposób uwalnia się związek podany w tytule i krystalizuje z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego otrzymując produkt o temperaturze topnienia 126—128°.

Przykład II. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna.

Roztwór 2 g otrzymanej według przykładu Ia) mieszaniny diastereoizomerów w 30 ml wody i 3 ml kwasu octowego zadaje się 10 g octanu rtęciowego i gotuje 10 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wytrącony octan rtęciawy odsącza się, a przesącz uwalnia się od zawartych jeszcze jonów rtęci przez wprowadzenie siarkowodoru. Po ponownym przesączeniu alkalinizuje się ługiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Z surowego produktu drogą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym wyodrębnia się związek podany w tytule i jak podano wyżej w przykładzie I krystalizuje otrzymując produkt o temperaturze topnienia 126 — 182°.

Przykład III. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna.

1 g otrzymanej według przykładu Ia) mieszaniny diastereoizomerów w 20 ml toluenu w obecności 5 g aktywowanego dwutlenku manganu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po usunięciu związków nieorganicznych przez odsączenie, odparowuje się do sucha, a pozostałość dzieli się pomiędzy chlorkiem metylenu a wodą. Fazę organiczną odparowuje się pod próżnią i otrzymaną pozostałość chromatografuje się na żelu krzemionkowym. Po krystalizacji tak jak opisano w przykładzie I otrzymuje się związek podany w tytule o temperaturze topnienia 126 — 128°.

Przykład IV. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodorowo-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenyllo-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna.

1 g otrzymanej według przykładu Ia) mieszaniny diastereoizomerów rozpuszcza się do nasycenia w 10 ml wody i 0,2 ml kwasu siarkowego i traktuje się roztworem 2 g dwuchromianu sodowego, 5 ml wody i 1,2 ml stężonego kwasu siarkowego. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 80°, po czym alkalinizuje się ługiem sodowym, sączy, a pozostałość przemycza się dokładnie chlorkiem metylenu. Fazę organiczną oddziela się, suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje. Związek podany w tytule w postaci czystej wyodrębnia się z surowej mieszaniny reakcyjnej poprzez chromatografię na żelu krzemionkowym otrzymując związek o temperaturze topnienia 126 — 128°.

Analogicznie jak opisano w przykładach I—IV można otrzymać następujące związki o wzorze 1 (przykłady V—XV):

Przykład V. cis-6-(3, 4-dwuchlorofenylo)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna o temperaturze topnienia 183 — 184°.

Przykład VI. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-6-(3, 4-dwumetoksyfenylo)-2-metylo-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna o temperaturze topnienia 199 — 201°.

Przykład VII. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-(4-nitrofenylo)-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna o temperaturze topnienia 194 — 195°, temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 225 — 230°.

Przykład VIII. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-(p-tolilo)-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 257°.

Przykład IX. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-6-(4-metoksyfenylo)-2-metylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 250 — 252°.

Przykład X. cis-6-(4-chlorofenylo)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna, temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 245° (z rozkładem).

Przykład XI. cis-6-(2-chlorofenylo)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 223 — 226° (z rozkładem).

Przykład XII. cis-6-(4-fluorofenylo)-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 250 — 255°.

Przykład XIII. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-(3-trójfluorome-

tylofenylo)-benzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 215 — 217°.

Przykład XIV. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-2-metylo-8, 9-metylenodwuoksy-6-fenylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyna; temperatura topnienia dwuchlorowodorku wynosi 248° (z rozkładem).

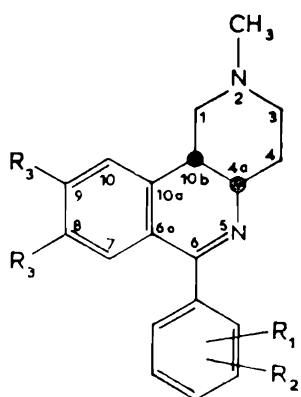
Przykład XV. cis-1, 2, 3, 4, 4a, 10b-sześciowodoro-6-(3, 4-dwumetoksyfenylo)-2-metylo-8, 9-metylenodwuoksybenzo [c] [1, 6] naftyrydyna, temperatura topnienia dwuwodoromaleinianu wynosi 193 — 194°.

Zastrzeżenia patentowe

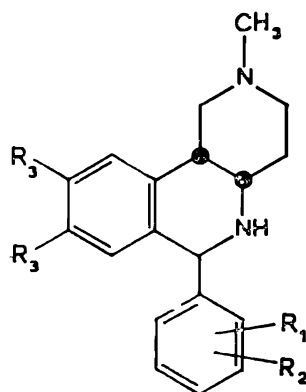
1. Sposób wytwarzania nowych, związanych w położeniu 4a, 10b cis benzo [c] [1, 6] naftyrydyn o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższą grupę alkoksylową, atom fluoru, chloru, bromu, grupę trójfluorometylową lub grupę nitrową, a R₂ oznacza atom wodoru, chloru, niższy rodnik alkilowy lub niższą grupę alkoksylową, a R₃ oznacza grupę metoksylową lub oba podstawniki R₃ oznaczają razem grupę metylenodwuoksy, **znamienny tym**, że utlenia się związane w położeniu 4a, 10b cis związki o wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2 utlenia się za pomocą nadmanganianu potasowego.

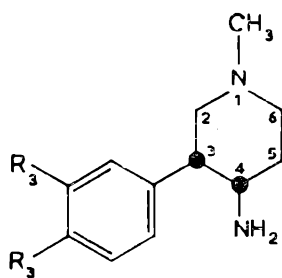
3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania cis-1, 2, 3, 4a, 10b-sześciowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenylobenzo [c] [1, 6] naftyrydyny, utlenia się cis-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-ośmiowodoro-8, 9-dwumetoksy-2-metylo-6-fenylo-benzo [c] [1, 6] naftyrydynę.



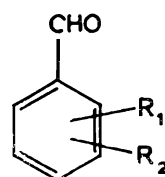
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4