



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

222700

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 13 04 81
(21) (PV 8809-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 11 04 80
(2784/80) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 30 11 82
(45) Vydáno 15 09 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 221/04
C 07 D 235/26

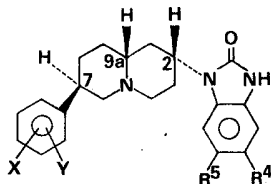
- (72) Autor vynálezu IMHOF RENÉ dr., GIPF-OBFRICK, KYBURZ EMILIO dr., REINACH
(Švýcarsko)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASELJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby fenylichinolizidinů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových fenylichinolizidinů, kteréžto sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti.

Fenylichinolizidiny vyráběnými podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



(I)

v němž

X znamená vodík, fluor, chlor, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormetylovou skupinu,

Y znamená vodík, fluor, chlor, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená vodík a druhý znamená brom, jod, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo sulfamoylovou skupinu,

222700

ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i adiční soli takových sloučenin s kyselinami. Jak je uvedeno ve vzorci I a v různých následujících vzorcích, nacházejí se atomy vodíku v polohách 7 a 9a popřípadě 7 a 2 vzájemně v poloze trans, přičemž ve vzorcích jsou atomy vodíku v poloze 9a a v poloze 2 záměrně uvedeny v poloze β a atom vodíku v poloze 7 je odpovídajícím způsobem uveden v poloze α . Chinolizidiny podle vynálezu, jakož i odpovídající meziprodukty a výchozí látky nejsou však omezeny na tuto absolutní konfiguraci, nýbrž zahrnují také odpovídající enantiomerní formy, tj. sloučeniny s vodíkem v poloze 9a, 2 α a 7 β , jakož i racemáty těchto obou enantiomerních forem.

Alkyllovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě alkoxylovými skupinami se v rámci předloženého vynálezu rozumí takové skupiny, které obsahují 1 až 6, zejména 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž skupiny se 3 a více atomy uhlíku mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený.

Jako adiční soli fenylchinolizidinů podle vynálezu s kyselinami přicházejí v úvahu farmakologicky snášitelné soli s anorganickými a organickými kyselinami obvykle používanými pro tvorbu solí. Jako příklady takových kyselin lze uvést minerální kyseliny, jako sírovou kyselinu, dusičnou kyselinu, fosforečnou kyselinu, halogenovodíkovou kyselinu, například chlorovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu; organické kyseliny, jako vinnou kyselinu, citronovou kyselinu, alifatické nebo aromatické sulfonové kyseliny, maleinovou kyselinu, mandlovou kyselinu atd. Tvorba solí se může provádět o sobě známým způsobem.

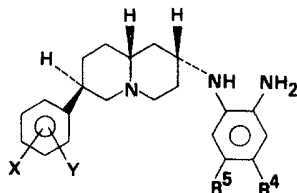
Sloučeniny vzorce I jsou neurolepticky účinnými látkami.

Zvláště výhodnými co do jejich farmakologického účinku jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž X znamená vodík a Y znamená o-chlor nebo o-fluor.

Zvláště výhodnými sloučeninami co do neuroleptického účinku jsou:

rac-1-[(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-brom-2-benzimidazolinon,
 rac-1-[(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-jod-2-benzimidazolinon,
 rac-1-[(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-kyan-2-benzimidazolinon.

Fenylchinolizidiny obecného vzorce I se podle tohoto vynálezu vyrábějí způsobem, který se vyznačuje tím, že se kondenzuje fenylendiamin obecného vzorce VIII



(VIII)

v němž

X, Y, R⁴ a R⁵ mají shora uvedené významy,
 a cyklizačním činidlem obecného vzorce IX.



(IX)

v němž

R^b a R^c znamenají halogen, aminoskupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu,

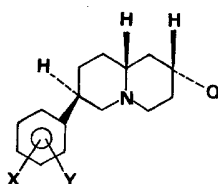
načež se získané racemáty popřípadě štěpí a získané báze se popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami.

Uvedená reakce se může provádět o sobě známými metodami. Jako cyklizační činidlo vzorce IX se může používat například fosgen, karbonyldiimidazol nebo močovina. Postup podle vynálezu se zvláště dobře hodí pro výrobu sloučenin vzorce I, v němž R^4 a R^5 mají rozdílné významy.

Získané racemáty se dají štěpit o sobě známými metodami na optické antipódy. Získané báze jsou, rovněž podle běžných metod, převeditelné na své odpovídající adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny uváděné dále jako meziprodukty popřípadě jako výchozí látky, se - pokud nejsou známé - vyrábějí o sobě známými metodami.

Shora používaný fenylendiamin vzorce VIII se získá reakcí primárního aminu obecného vzorce V



(V)

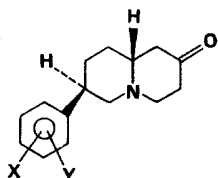
v němž

X a Y mají shora uvedený význam a

Q znamená primární aminoskupinu,

s příslušně substituovaným o-halogennitrobenzenem, výhodně s derivátem o-chlor- nebo o-fluornitrobenzenem, a redukcí nitroskupiny na aminoskupinu, například s chlorovodíkovou kyselinou a práškovým železem.

Používané primární aminy vzorce V lze získat o sobě známým způsobem oximací ketonu obecného vzorce X



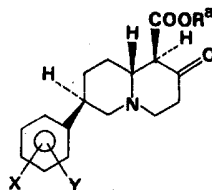
(X)

v němž

X a Y mají shora uvedené významy,

působením hydroxylamin-hydrochloridu a redukcí získaného oximu na amin hydrogenací za použití katalyzátoru na bázi vzácného kovu, jako Raney-niklu. Výhodně 2βH-epimery lze ze získané směsi diastereomerů aminu vzorce V chromatograficky oddělit nebo je lze získat také frakční krystalizací příslušných adičních solí (například hydrochloridů).

Keton vzorce X na straně jedné lze získat dekarboxylací β-ketoesterů obecného vzorce XI s relativní konfigurací týkající se poloh 1, 7 a 9a uvedenou v tomto vzorci



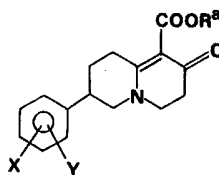
(XI)

v němž

X a Y mají stejný význam jako shora a

R^a znamená nižší alkylovou skupinu (srov. například příklad 1a).

β-ketoestery vzorce XI se mohou na straně druhé získat z odpovídajících nenasycených β-ketoesterů obecného vzorce XII



(XII)

v němž

X, Y a R^a mají stejný význam jako shora, o sobě známým způsobem hydrogenací (srov. například příklad 1f).

Estery vzorce XII se mohou získat z odpovídajících 5-fenyl-2-piperidonů substituovaných popřípadě ve fenylové části o sobě známými metodami (srov. například příklad 1g).

Fenylchinolizidiny vzorce I podle vynálezu se vyznačují cennými farmakologickými vlastnostmi. Jsou účinné neurolepticky a mohou se odpovídajícím způsobem používat jako antipsychotika při potírání psychóz a neuróz.

Neuroleptické vlastnosti sloučenin byly co do číselných hodnot zjišťovány pomocí dále popsaných testů:

Test "Pole Climbing" (krysa)

K provedení pokusu bylo na jednu dávku použito skupiny 10 krys, které byly cvičeny na to, aby vyskočily na vertikální izolovanou tyč v pokusné kleci, a to bezprostředně po akustickém signálu (podmíněný reflex), aby se vyhnuly elektrickému šoku (nepodmíněný reflex) z mřížkového dna. Potlačení podmíněného reflexu u 50 % zvířat během doby pozorování trvající 6 hodin se určuje hodnotou ED 50 BCR, potlačení nepodmíněného reflexu se určuje hodnotou ED 10 BUR.

Test na vázání spiroperidolu (in vitro)

Při pokusech in vitro se jako receptoru používá korpus striatum telete (literatura: Greese a další, Life Sci. 17, 993 /1975/) a inkubuje se analogicky podle metod, které po-

pisují Fields a další, Brain Research 136, 578 (1977) s $[^3\text{H}]$ -spiroperidolem. Programem na počítači se určí ze 4 různých koncentrací při třikrát opakovaném provedení hodnota IC 50, která udává koncentraci testované látky, při které dochází k 50% oddělení specifické vazby $[^3\text{H}]$ -spiroperidolu na receptor.

V následující tabulce A jsou shrnuty některé výsledky pokusů.

T a b u l k a A

Sloučenina	Pole-Climbing		Vázání spiroperidolu IC ₅₀ (nanomolární)
	BCR	BUR	
	ED ₅₀ i. p. (mg/kg)	ED ₁₀ i. p. (mg/kg)	
rac-1-[(9aβH)-7β-(o-fluor-fenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-brom-2-benzimidazolinon . HCl	0,08	0,1	3,8
rac-1-[(9aβH)-7β-(o-fluor-fenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-jod-2-benzimidazolinon . HCl	0,1	0,055	8,6
rac-1-[(9aβH)-7β-(o-fluor-fenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-kyan-2-benzimidazolinon . HCl	0,65	1,0	50

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i ve formě volných bází, jakož i adičních solí s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků nebo suspenzí. Aplikace se může provádět také rektálně, například ve formě čípků, místně nebo perkutánně, například ve formě mastí, krému, žele, roztoků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Za účelem výroby tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí se mohou sloučeniny podle vynálezu mísit s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými nosiči. Jako takové lze například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle používat laktozu, kukuřičný škrob nebo jejich deriváty, mastek, stearovou kyselinu nebo její soli atd. Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako nosné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd. Podle skupenství účinné látky nejsou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné nosné látky. Pro výrobu roztoků a sirupů se hodí jako nosné látky například voda, polyoly, sacharoza, invertní cukr, glukóza apod. Pro injekční roztoky se hodí jako nosné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd. Pro čípky a pro místně nebo perkutánně použitelné aplikační formy se jako nosné látky hodí například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polokapalné nebo kapalné polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou vedle toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufrů, povlakové prostředky nebo antioxidační prostředky. Dále mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

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

Příklady 1

a) K roztoku 4,80 g rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-4-jodanilino)-2H-chinolizinu v 80 ml metylenchloridu se přidá 3,0 g N,N'-karbonyldiimidazolu (93%) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vyloučený reakční produkt se po 20 hodinách odfiltruje, třikrát se promyje vždy 100 ml metylenchloridu a potom se vysuší. Získá se krystalický rac-1-[(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-jod-2-benzimidazolinon. Teplota tání 271 až 274 °C. Hydrochlorid taje při 265 až 267 °C.

Jestliže se místo rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-4-jodanilino)-2H-chinolizinu nechají reagovat příslušně substituované fenylenaminy s N,N'-karbonyldiimidazolem, pak se dospěje k následujícím produktům:

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

R _a	B	Teplota tání (°C)
o-fluorfenyl	5-brom	296 až 299 (hydrochlorid)
o-fluorfenyl	5-etoxykarbonyl	277 až 280 (hydrochlorid)
o-fluorfenyl	5-kyan	>300 (hydrochlorid)
o-fluorfenyl	5-sulfamoyl	290 až 295 (báze)

b) rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-4-jodanilino)-2H-chinolizin, který se používá v příkladu 1a) jako výchozí látka, se může získat následujícím způsobem:

5,1 g rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-nitro-4-jodanilino)-2H-chinolizinu se zahřívá ve 100 ml metanolu, 2,0 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 1,75 g práškového železa po dobu 4 hodin za varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs rozdělí mezi 0,5 N roztok hydroxidu sodného a chloroform. Chloroformové extrakty se vysuší bezvodým uhlíčitánem sodným a potom se odpaří. Ze směsi etanolu a n-hexanu krystaluje rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-4-jodanilino)-2H-chinolizin. Teplota tání 106 až 110 °C.

Analogicky lze vyrobit rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-amino-4-bromanilino)-2H-chinolizin, teplota tání 153 až 155 °C, rovněž tak odpovídající

4-karbonitril	t. t.: 190 až 193 °C
4-sulfonamid	t. t.: 226 až 228 °C
4-etyléster karboxylové kyseliny	t. t.: 149 až 156 °C

c) rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2 α -(2-nitro-4-jodanilino)-2H-chinolizin, která se používá jako výchozí látka v příkladu 1b) se může získat následujícím způsobem:

7,5 g rac-(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-2 α -(amino)oktahydro-2H-chinolizinu se rozpustí v 75 ml cyklohexanolu (99%), přidá se 6,40 g uhlíčitanu sodného (bezvodého) a směs se zahřívá na teplotu 160 °C. Při této teplotě se během 3 hodin přikape roztok 9,2 g 2-chlor-5-jodnitrobenzenu v 75 ml cyklohexanolu (více než 99%). Potom se reakční roztok udržuje dal-

ších 14 hodin na teplotě 160 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se anorganický zbytek odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se rozpustí v 80 ml horkého etylacetátu a 100 ml metylenchloridu, přidají se 2 g aktivního uhlí a směs se vaří 5 minut pod zpětným chladičem. Potom se směs za horka zfiltruje a filtrát se zahustí na objem 100 ml. Krystaluje rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2α-(2-nitro-4-bromanilino)-2H-chinolizin. Teplota tání 175 až 177 °C. Chromatografií matečného louhu na 150 g silikagelu za použití směsi n-hexanu a dietyléteru 2:1 se získá další podíl produktu.

Jestliže se místo 2-chlor-5-jodnitrobenzenu použije příslušně substituovaných o-chlor-nitrobenzenů, pak se získají následující produkty:

R _a	B	Teplota tání (°C)
o-fluorfenyl	2-nitro-4-bromanilino	175 až 177
o-fluorfenyl	2-nitro-4-etoxykarbonyl	135 až 140
o-fluorfenyl	2-nitro-4-kyan	215 až 219
o-fluorfenyl	2-nitro-4-sulfamoyl	235 až 237

d) rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-2α-(amino)oktahydro-2H-chinolizin, která se používá jako výchozí látka v příkladu 1c), se může získat následujícím způsobem:

84,3 g rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-onu se zahřívá v 1 700 ml metanolu s 47,4 g hydroxylaminhydrochloridu a 94,3 g uhličitanu draselného (bezvodého) po dobu 1 1/2 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se metanol oddestiluje a zbytek se rozdělí mezi 750 ml vody, 600 ml chloroformu a 150 ml isopropanolu. Vodná fáze se dvakrát dále extrahuje vždy 250 ml směsí sestávající ze 200 ml chloroformu a 50 ml isopropanolu, veškeré organické fáze se spojí a vysuší se síranem hořečnatým a potom se odpaří. Získá se 85,3 gramu oximu, která se rozpustí v 1,5 litru tetrahydrofuranu, 0,5 litru etanolu, jakož i v 1 litru 5% [g/g] roztoku amoniaku v etanolu a za přídavku 45 g Raneyova niklu se po dobu 30 hodin provádí hydrogenace (při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku). Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Ze zbytku se mohou získat rozpuštěním ve 400 ml etanolu a přidáním 130 ml 5N etanolickeho chlorovodíku další podíly (53,5 g) krystalického rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-2α-(amino)oktahydro-2H-chinolizinu ve formě dihydrochloridu. Teplota tání 299 až 302 °C. Diastereomerní rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)-2β-(amino)oktahydro-2H-chinolizin je jako dihydrochlorid rozpuštěn v matečném louhu.

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

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

R_a = o-chlorfenyl t. t.: °C (2 HCl): 293 až 296 °C

e) rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-on, která se používá v příkladu 1d) jako výchozí látka, se může získat následujícím způsobem:

76,2 g metyl-rac-(1aH,9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu se rozpustí v 1,2 litru 4N roztoku chlorovodíkové kyseliny a reakční roztok se vaří 7 hodin pod zpětným chladičem. Ochlazený reakční roztok se potom vylije na led a směs se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného. Extrakcí třikrát 500 ml metylenchloridu a odpařením organické fáze vysušené předtím síranem hořečnatým se získá 68 g surového produktu. Ze směsi eteru a hexanu může rac-(9aβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinolizin-2-on krystalovat. Teplota tání 74 až 76 °C.

Jestliže se místo metyl-rac-(1 α H,9 α H)-7 β -(o-chlorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu použije ekvimolární množství příslušně substituovaného β -ketoesteru a ten se dekarboxyluje, pak se získají následující produkty:

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

R _a	Teplota tání (°C)
fenyl	71 až 72
p-chlorfenyl	80 až 82
p-trifluormetylfenyl	103 až 104
o-metylfenyl	IČ (film) 1 726 cm ⁻¹
m-metoxymetylfenyl	IČ (film) 1 726 cm ⁻¹
2,4-dichlorfenyl	116 až 117
2,6-dichlorfenyl	116 až 118
o-chlorfenyl	80 až 82

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

180 g metyl-rac-7-(o-fluorfenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu se suspenduje v 3,6 litru monoglymu (dimetoxetan), suspenze se ochladí na -30 °C a za míchání se přidá 1,33 litru DIBAL (diisobutylaluminiumhydridu, 20% roztok v toluenu). Potom se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě -20 až -30 °C a potom se při této teplotě hydrolyzuje 1,72 litru 2N roztoku hydroxidu sodného. Za účelem zpracování se reakční směs rozdělí mezi 25 litrů vody a 20 litrů chloroformu. Organická fáze se znovu promyje dvakrát 5 litry vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt krystaluje ze směsi eteru a hexanu. Chromatografií matečného louhu na 1 kg silikagelu za použití etylacetátu se získá další podíl produktu. Získá se metyl-rac-(1 α H,9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)oktahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylát, teplota tání 109 až 110 °C.

Jestliže se místo metyl-rac-7-(o-fluorfenyl)-3,5,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylátu použije ekvimolárního množství příslušně substituovaných eduktů a provede se redukce diisobutylaluminiumhydridem, pak se dospěje k následujícím sloučeninám:

metyl-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 až 116
p-chlorfenyl	102 až 105
p-trifluormetylfenyl	108 až 111
o-metylfenyl	94 až 98
m-metoxymetylfenyl	IČ spektrum (film): 1 752, 1 723, 1 660 cm ⁻¹
2,4-dichlorfenyl	116 až 118
2,6-dichlorfenyl	130 až 131
o-chlorfenyl	122 až 124

g) Hexahydrokarboxylát, který se používá jako výchozí látka v příkladu 1f), se může vyrobit následujícím způsobem:

150 g 5-(o-fluorfenyl)-2-piperidinu se rozpustí ve 2 litrech metylenchloridu a tento roztok se při teplotě místnosti během 60 minut za míchání přikape k 410 g trietyloxonium-tetrafluorborátu (Meerweinova sůl) v 1 litru metylenchloridu. Potom se reakční směs vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem a ponechá se dalších 15 hodin při teplotě místnosti. Do tohoto roztoku ochlazeného na 0 °C se potom přikape 372 g uhličitane draselného v 370 ml vody, přičemž se směs intenzivně míchá. Pak se nechá reakční směs míchat další 2 hodiny při teplotě místnosti, metylenchloridová fáze se oddělí dekantací a zbytek se extrahuje dvakrát 500 ml metylenchloridu. Metylenchloridová fáze vysušená uhličitane draselným se zahustí na olejovitý, dílem krystalující zbytek, který se pak vyvaří v 1 litru hexanu a za horka se zfiltruje. Z filtrátu se po odpaření hexanu získá olejovitý laktimeter: 3-(o-fluorfenyl)-6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin.

Laktimeter se rozpustí v 1,4 litru metanolu, přidá se 1,3 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny a potom se během 60 minut přidá 85 g metylesteru 3-oxo-5-pentenové kyseliny (Nazarovo činidlo). Po 20 hodinách při teplotě místnosti se snadno těkavé podíly odstraní ve vakuu, zbytek se potom vyjme metylenchloridem a promyje se 500 ml nasyceného roztoku uhličitane sodného. Metylenchloridová fáze se vysuší síranem hořečnatým a potom se znovu zahustí a zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi etylacetátu a eteru 4:1 (800 ml). Získá se metyl-rac-7-(o-fluorfenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylát o teplotě tání 165 až 167 °C.

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

metyl-rac-7-(R_a)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-karboxylát:

R _a	Teplota tání (°C)
fenyl	148 až 149
p-chlorfenyl	185 až 187
p-trifluormetylfenyl	144 až 145
o-metylfenyl	183 až 184
m-metoxyfenyl	133 až 134
2,4-dichlorfenyl	153 až 155
2,6-dichlorfenyl	159 až 162
o-chlorfenyl	145 až 147

P ř í k l a d 2

Tablety	na 1 tabletu
rac-1-[(9a β H)-7 β -(o-fluorfenyl)- oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5- -brom-2-benzimidazolinon . HCl	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 želatinový kukuřičný škrob se vzájemně důkladně promísí. Směs se protlačí rozmělnovacím strojem a potom se vodou zvlhčí na hustou pastu. Vlhká hmota se protlačí sítí. Vlhký granulát se vysuší při teplotě 45 °C. Vysušený granulát se důkladně promísí s vápenatou solí stearové kyseliny. Granulát se nyní slisuje na tablety o hmotnosti 200 mg a o průměru asi 8 mm.

P ř í k l a d 3

Tablety	na 1 tabletu
rac-1-[(9a β H)-7 β -(o-fluorfenyl)- oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5- -jod-2-benzimidazolinon . HCl	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 želatinový kukuřičný škrob se vzájemně důkladně promísí. Směs se rozemele na rozmělnovacím stroji a potom se zvlhčí vodou na hustou pastu. Vlhká pasta se protlačí sítí. Vlhký granulát se vysuší při teplotě 45 °C. Vysušený granulát se důkladně promísí s vápenatou solí stearové kyseliny. Granulát se nyní slisuje do tablet o hmotnosti 200 mg a o průměru asi 8 mm.

P ř í k l a d 4

Kapsle	na 1 kapsli
rac-1-[(9a β H)-7 β -(o-fluorfenyl)- oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5- -brom-2-benzimidazolinon . HCl	10,0 mg
laktóza	175,0 mg
kukuřičný škrob	30,0 mg
mastek	5,0 mg
celková hmotnost	220,0 mg

Účinná látka, laktoza a kukuřičný škrob se vzájemně důkladně promísí a směs se rozmělní na rozmělnovacím stroji. Potom se ke směsi přidá mastek, vše se důkladně promísí a směs se plní do tvrdých želatinových kapslí.

P ř í k l a d 5

Každá kapsle o obsahu 1 ml obsahuje:

rac-1-[(9 α H)-7 β -(o-fluorfenyl)-
oktahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-
-brom-2-benzimidazolinon . HCl 0,204 mg (2% nadbytek)

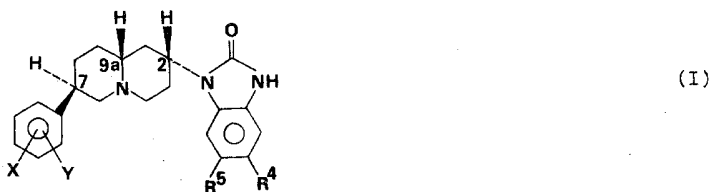
glukoza pro injekční účely 40,0 mg

voda pro injekční účely
podle potřeby do 1,0 ml

2,04 g účinné látky se smísí s 400 g glukozy, směs se rozpustí ve vodě pro injekční účely a roztok se doplní vodou pro injekční účely na objem 10 000 ml. Rztok se buď sterilně filtruje, plní do bezbarvých ampulí, dusíkem se odstraní vzduch a ampule se uzavřou, nebo se plní do bezbarvých ampulí, dusíkem se odstraní vzduch, ampule se uzavřou a potom se 30 minut sterilují proudicí párou nebo se sterilují v autoklávu při teplotě 120 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby fenylchinolizidinů obecného vzorce I



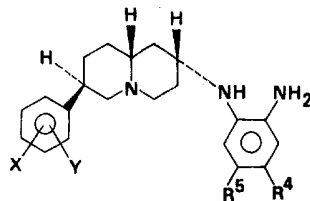
v němž

X znamená vodík, fluor, chlor, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormetylovou skupinu,

Y znamená vodík, fluor, chlor, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená vodík a druhý znamená brom, jod, kyanoskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo sulfamoylovou skupinu,

ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i adičních solí takových sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se kondenzuje fenylendiamin obecného vzorce VIII



(VIII)

v němž

X, Y, R⁴ a R⁵ mají shora uvedené významy,
s cyklizačním činidlem obecného vzorce IX



(IX)

v němž

R^b a R^c znamenají halogen, aminoskupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu,
načež se získané racemáty popřípadě štěpí a získané báze se popřípadě převedou na adiční
solí s kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě rac-1-[(9αβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinoli-
zin-2α-yl]-5-brom-2-benzimidazolinonu ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i adičních
solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá
sloučenina obecného vzorce VIII, v němž X znamená -fluor, Y znamená vodík, R⁴ znamená brom
a R⁵ znamená vodík.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě rac-1-[(9αβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinoli-
zin-2α-yl]-5-jod-2-benzimidazolinonu ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i adičních
solí takových sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá
sloučenina obecného vzorce VIII, v němž X znamená o-fluor, Y znamená vodík, R⁴ znamená jod
a R⁵ znamená vodík.

4. Způsob podle bodu 1, k výrobě rac-1-[(9αβH)-7β-(o-fluorfenyl)oktahydro-2H-chinoli-
zin-2α-yl]-5-kyan-2-benzimidazolinonu ve formě racemátu nebo enantiomerů, jakož i adičních
solí takových sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka používá
sloučenina obecného vzorce VIII, v němž X znamená o-fluor, Y znamená vodík, R⁴ znamená
kyanoskupinu a R⁵ znamená vodík.