



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

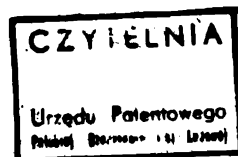
Zgłoszono: 16.02.79 (P. 227605)

Pierwszeństwo: 17.02.78  
Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 10.03.80

Opis patentowy opublikowano: 13.01.1984

Int. Cl.<sup>8</sup>  
C07D 311/80



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

**Sposób wytwarzania nowych pochodnych  
9-aminodwubenzo [b, d] piranu**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-aminodwubenzo[b, d]piranu, związków o działaniu przeciwbólowym, przeciwdepresyjnym, przeciwłękowym i hipotensyjnym. Związki te stanowią również cenne substancje przejściowe.

Znane są liczne pochodne dwubenzopirany, użyteczne jako leki o działaniu przeciwdepresyjnym, przeciwbólowym i przeciwłękowym. Działanie takie wykazują różne heksahydrodwubenzo[b, d]pironany-9 ujawnione w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3 928 598, 3 944 673 i 3 953 603. Na szczególną uwagę zasługuje dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10-heksahydro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9 o nazwie zwyczajowej nabilone.

Znane pochodne dwubenzopirany poddawano różnym modyfikacjom starając się odkryć nowe związki o zwiększonej użyteczności farmakologicznej lub nowych zastosowaniach. Jedynie kilka z tych modyfikacji polegało na wprowadzeniu atomu azotu do cząsteczki dwubenzopirany. W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 886 189 opisano pewne 1-amino-3-alkilo-9-alkilodwubenzo[b, d]pirany o działaniu przeciwbólowym i przeciwdepresyjnym, a w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 676 462 ujawniono pewną grupę 1-amino-alkilo- i 3-aminoalkilodwubenzo[b, d]piranów. Atom azotu wpro-

2

wadzano również do pierścienia C pewnych związków typu dwubenzo[b, d]piranu, np. opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 678 219 ujawnia dwubenzo[b, d]pirany zawierające atom azotu w pierścieniu C. W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 888 946 ujawniono podobne zawierające atom azotu związki heterocykliczne, w których jednak pierścień C jest raczej pięcioczłonowy, a nie sześcioczłonowy.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 649 650 znane są 3-/aminoalkoksy-/dwubenzo[b, d]pirany o działaniu zbliżonym do związków wymienionych powyżej. Wszystkie powyżej omówione związki są zbliżone budową, jako że mają one w pierścieniu A podstawnik zawierający atom azotu. Nigdzie w literaturze nie podano informacji o hipotensyjnym działaniu tych związków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się pochodne 9-aminodwubenzo[b, d]piranu o wzorze 1, w którym R<sup>1</sup> oznacza atom wodoru, R<sup>2</sup> oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5—10 atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R<sup>5</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę metylenoalkenylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym, grupę metyloalkenylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym, grupę fenyloalkilową o 1—2 atomach węgla w rodniku alkilowym lub grupę o wzorze  $-(CH_2)_n-OH$ , w

którym n oznacza 2,3 lub 4, a R<sup>6</sup> oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę metylenoalkenylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym, grupę metylenoalkinylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkinylowym lub grupę fenyloalkilową o 1—2 atomach węgla w rodniku alkilowym, względnie podstawniki R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> tworzą wspólnie z atomem, z którym są związane heterocykliczny pierścień pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, a także addycyjne sole tych związków z nietoksycznymi, farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami oraz czwartorzędowe sole amoniowe tych związków.

Związki o wzorze 1 różnią się budową od wszystkich wyżej wymienionych znanych związków, a mianowicie w ich cząsteczce z atomem węgla w pozycji 9 pierścienia C związany jest bezpośrednio atom azotu. Taki sposób podstawienia nie był dotąd znany, bądź sugerowany. W literaturze nie ma również wzmianek na temat możliwości wytworzenia takich związków.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o wzorze 2, w którym R<sup>1</sup> oznacza atom wodoru, a R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem aminującym w warunkach redukcyjnych, a następnie ewentualnie wyodrębnia się optyczne izomery lub epimery związku o wzorze 1 i wyodrębnia się związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z nietoksycznymi farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub czwartorzędowej soli amoniowej.

R<sup>2</sup> oznacza grupę alkilową o 5—10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5—10 atomach węgla. Określenia te mają znaczenie ogólnie przyjęte w chemii dwubenzopirany. Przykładami „grup alkilowych o 5—10 atomach węgla” są grupy o prostych lub rozgałęzionych łańcuchach alkilowych, takie jak grupa n-pentylowa, n-heksylowa, n-heptylowa, 1,1-dwumetyloheptylowa, 1,2-dwumetyloheptylowa, 1-etyloheptylowa, 1,1-dwumetyloheptylowa, 1,2,3-trójmetyloheptylowa, 1-propyloheksylowa, izooktylowa, n-decylowa itp. Określenie „grupa alkenylowa o 5—10 atomach węgla” oznacza grupy o prostych lub rozgałęzionych łańcuchach alkenylowych, np. grupę 2-pentenylową, 3-heksenylową, 5-heptenylową, 1,1-dwumetylo-2-heptenylową, 1,2-dwumetylo-1-heptenylową, 2,3-dwumetylo-2-heptenylową, 1-etylo-2-oktenylową, 2-etylo-1-heptenylową, 2-decenylową, 1-nonenylową, 1-metylo-1-nonenylową, itp.

Zarówno R<sup>5</sup>, jak i R<sup>6</sup> mogą oznaczać grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla, takich jak grupa metylowa, etylowa, np. propylowa, izopropylowa i n-butylowa.

Przykładami grup metylenoalkenylowych o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym są grupa 2-pentenylowa, 2-propenylowa, i 3-butenylowa, a przykładami grup metyloalkinylowych o 2—4 atomach węgla w rodniku alkinylowym są grupa 2-propynylowa, 2-butylnylowa, i 1-metylo-2-propynylowa. Podstawniki R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> mogą także oznaczać grupy fenyloalkilowe o 1—2 atomach węgla w podstawniku alkilowym, takie jak grupa benzylova i 2-fenetylowa. R<sup>5</sup> może również oznaczać gru-

pę o wzorze  $-(CH_2)_nOH$ , w którym n ma wyżej podane znaczenie, taka jak grupa 2-hydroksyetylowa, 3-hydroksypropylowa i 4-hydroksybutylowa. Grupę hydroksylową obecną w takich grupach można poddać acylowaniu grupą alkanoilową o 1—2 atomach węgla, otrzymując takie grupy jak grupa acetoksymetylowa, itp.

Związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku są aminami o takim stopniu zasadowości, że tworzą one łatwo sole addycyjne z kwasami i czwartorzędowe sole amoniowe.

Przykładowo pochodne 9-alkiloamino- lub 9-dwualkiloaminodwubenzo[b, d]piranu o wzorze 1 mogą istnieć w postaci wolnych zasad lub w postaci soli.

Nietoksycznymi, farmakologicznie dopuszczalnymi solami takich związków są sole nie nadające aminie znacznej toksyczności, a zatem dające się stosować w farmakologii w sposób analogiczny do sposobu stosowania amin. Addycyjne sole z kwasami wytwarza się znanymi metodami, np. drogą reakcji zasadowej aminy z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Odpowiednimi i zazwyczaj stosowanymi kwasami są kwasy mineralne, takie jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy i kwas fosforowy, a także takie kwasy jak kwas amidosulfonowy, kwas azotowy i kwas azotawy. Typowymi kwasami organicznymi są kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas mlekowy, kwas askorbinowy, kwas maleinowy, kwas fumarynowy, kwas bursztynowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas benzoesowy, kwas metanosulfonowy, kwas adypinowy, itp.

Związki o wzorze 1 będące aminami trzeciorzędowymi tworzą łatwo farmakologicznie dopuszczalne czwartorzędowe sole amoniowe, np. drogą reakcji ze środkami alkilującym, takim jak jodek metylu, bromek etylu, chlorek n-butylu, jodek izopropylu, bromek allilu, dwumetylosiarczan, itp.

Należy oczywiście wziąć pod uwagę, że nie jest zazwyczaj możliwe otrzymanie soli związków o wzorze 1 w postaci oksymów lub amidów, gdyż atom azotu w takich związkach nie ma dostatecznie zasadowego charakteru. Czwartorzędowe sole amoniowe powstają tylko wtedy, gdy oba podstawniki R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> oznaczają takie grupy jak grupa alikilowa, alkenylowa, fenyloalkilowa, itp.

Otrzymywanie pochodnych 9-alkiloaminowych i 9-dwualkiloaminowych polega na redukcyjnym aminowaniu ketonu o wzorze 2, to jest reakcji heksahydro-dwubenzo[b, d]piranonu-9 z pierwszorzędową lub drugorzędową aminą w obecności środka redukującego. Ogólnie stosowanymi aminami są metyloamina, dwumetyloamina, 2-propenylamina, pirolidyna, morfolina, 3-butylnylamina, N-metylo-3-butenylamina, 3-hydroksypropylamina, benzyloamina, N-metylo-2-fenyloetylamina, N-izopropylizobutyloamina, dwumetyloamina, itp.

Reakcję prowadzi się zazwyczaj stosując w przybliżeniu równomolowe ilości pochodnej dwubenzopiranonu-9 o wzorze 2 i aminy, w takim rozpuszczalniku jak metanol lub etanol. W celu uzyskania całkowitej redukcji tworzącej się iminy stosuje się w reakcji środek redukujący taki, jak wodór

i odpowiedni katalizator, np. bromowoderek sodu lub cyjanoborowoderek sodu, otrzymując odpowiednią pochodną alkiloaminową lub dwualkiloaminową o wzorze 1. Alkilowanie redukcyjne prowadzi się na ogół w temperaturze około 10–50°C, przy czym przebiega ono do końca w ciągu 12–72 godzin. Stanowiącą produkt aminę można wyodrębnić w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z kwasem. Dodatkowe oczyszczanie prowadzi się zazwyczaj drogą chromatografowania lub krystalizacji.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że ponieważ związki o wzorze 2 są pochodnymi dwubenzo[b, d]piranu o całkowicie nasyconym pierścieniu C, posiadają one izomery w związku centrami asymetrii na atomach węgla w pozycjach 6a i 10a. Tak więc związki o wzorze 2 oraz otrzymane z nich związki 1 mogą istnieć w postaci izomerów 6a, 10a-cis i 6a, 10a-trans, przy czym każdy z tych izomerów jest racematem, czyli parą dl.

Przykładowo, w związku 6a, 10a-cis atom wodoru w pozycji 6a i atom wodoru w pozycji 10a mogą znajdować się nad płaszczyzną pierścienia lub pod płaszczyzną pierścienia. Takie dwa związki tworzą mieszaninę cis-dl. Podobnie, w związku 6a, 10a-trans, atom wodoru w pozycji 6a może znajdować się powyżej płaszczyzny pierścienia, a atom wodoru w pozycji 10a poniżej tej płaszczyzny lub odwrotnie. Takie dwa izomery tworzą parę trans-dl.

Zazwyczaj do wytwarzania związków o wzorze 1 sposobem według wynalazku stosuje się racemiczną mieszaninę 6a, 10a-cis-heksahydro[b, d]piranonu, to jest izomer dl-cis, albo racemiczną mieszaninę 6a, 10a-trans-heksahydroksybenzo[b, d]piranonu, to jest izomer dl-trans. Możliwe jest jednak także otrzymywanie optycznie czynnych związków o wzorze 2, to jest d- lub l-cis albo d- lub l-trans, w wyniku czego otrzymuje się związki o wzorze 1 o identycznej orientacji, jak związek wyjściowy.

Ponieważ wszystkie możliwe izomery istniejące w związku z centrami asymetrii w pozycjach 6a i 10a posiadają korzystne działanie farmakologiczne, często korzystne jest stosowanie jako substancji wyjściowej po prostu mieszaniny izomerów dl-cis i dl-trans. Stosowanie takich mieszanin racemicznych jest szczególnie wygodne ze względu na fakt łatwości ich wytwarzania. Przykładami korzystnych substancji wyjściowych są:

dl-trans-1-hydroksy-3-(1,2-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9,

dl-trans-1-hydroksy-3-(n-oktylo)-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9,

dl-cis-1-hydroksy-3-(n-decylo)-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9,

dl-cis-1-hydroksy-3-(1,2-dwumetyloheksylo)-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-heksahydro-9H-dwubenzo[b, d]piranon-9.

Różne związki o wzorze 2, stanowiące substancje wyjściowe, są albo znane, albo łatwe do wytwarzania znanymi metodami. Przykładowo, w

opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3 928 588, 3 994 673 i 3 953 688 ujawniono dużą liczbę dl-cis i dl-trans-heksahydrodwubenzo[b, d]piranonów-9.

Wytwarzanie tych związków opisano także w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 3 507 885 i 3 636 058. Sposób syntezy różnych związków stanowiących substancje wyjściowe do wytwarzania związków o wzorze 1 opisali również szczegółowo Archer i współpracownicy w artykule „Cannabinoids 3. Synthetia Approaches to 9-Ketocannabinoids. Total Synthesis of Nabilons” J. Org. Chem. 42, No. 13, str. 2277–2284 (1977).

Jest oczywiste, że związki o wzorze 1, które są całkowicie nasycone w pierścieniu C i nie zawierają egzocyklicznych wiązań podwójnych mogą istnieć w postaci epimerów. Ewentualne rozdzielanie mieszaniny epimerów można przeprowadzić drogą krystalizacji frakcjonowanej, chromatografii kolumnowej, chromatografii gazowo-cieczowej, wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej itp. Na ogół nie prowadzi się rozdzielania izomerów przed otrzymaniem końcowego produktu. Epimeryczne aminy acyluje się, np. drogą reakcji z bezwodnikiem octowym, otrzymując odpowiednie acetamidy.

Takim optycznie czynnym związkom korzystnie nadaje się nazwy stosując przyjęte obecnie zasady nomenklatury dotyczące absolutnej konfiguracji stereochemicznej z użyciem symboli S i R, jak to sugerują Fletcher i współpracownicy w Nomenclature of Organic Compounds, Advances In Chemistry Series, 126, American Chemical Society, 1974. Tak więc optycznie czynny związek o wzorze 1 będzie nosił nazwę 6aR, 9R, 10aR-6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran. Dla uproszczenia, w dalej podanych nazwach związków nie stosuje się tej nomenklatury, lecz należy zdawać sobie sprawę z faktu, że w zakres wynalazku wchodzi wytwarzanie takich optycznie czynnych izomerów i mieszanin racemicznych.

Związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku są związkami nowymi, użytecznymi ze względu na ich działanie farmakologiczne, a także jako substancje przejściowe w procesie syntezy innych farmakologicznie czynnych związków. Ze związków o wzorze 1 można sporządzać preparaty farmaceutyczne, zawierające co najmniej jeden związek o wzorze 1 jako substancję czynną i jeden lub większą liczbę rozcieńczalników, nośników i zaródek oraz ewentualnie dodatkowo inne związki farmakologiczne. Szczególnie korzystnymi preparatami zawierającymi związki o wzorze 1 są preparaty hipotensyjne.

Preparatom zawierającym związki o wzorze 1 można nadawać postać odpowiednią dla wybranego sposobu podawania środka.

W przypadku podawania doustnego, związek o wzorze 1 miesza się z nośnikami i rozcieńczalnikami, takimi jak dekstroza, laktoza, mannitol, masło kakaowe, mleczan etylu, metyloceluloza, krzemian wapnia, skrobia ziemniaczana, celuloza mikrokrystaliczna, poliwinylpirolidon, benzoesan

potasu itp. Mieszanie taką można wykorzystać do formowania tabletek lub umieszczać ją w żelatynowych kapsułkach.

Alternatywnie, mieszanie można rozpuszczać w cieczach, np. w 10% wodnym roztworze glikozy, izotonicznym roztworze solanki, wyjałowionej wodzie, itp. i podawać uzyskany preparat, czyli stosując wstrzyknięcia. Roztwór taki można ewentualnie liofilizować i przechowywać w wyjałowionych ampułkach, przywracając mu poprzednią postać bezpośrednio przed użyciem przez dodanie wyjałowionej wody.

Jak stwierdzono powyżej, związki o wzorze 1 mają różnorodne zastosowanie. Związki te w jednej lub kilku standardowych próbach wykazały działanie przeciwbólowe, przeciwjaskrowe, przeciwdepresyjne i przeciwłękowe, a także działanie hipotensyjne.

Wiele związków o wzorze 1 stanowiących środki użyteczne w leczeniu nadciśnienia, lęku, depresji, bólu, jaskry i zbliżonych chorób, może być stosowane w leczeniu zwierząt i ludzi. Metoda leczenia nadciśnienia u ssaków z użyciem związków o wzorze 1 o działaniu hipotensyjnym polega na podaniu pacjentowi w celach leczniczych lub profilaktycznie hipotensyjnie skutecznej dawki takiego związku. Związki o wzorze 1 o działaniu hipotensyjnym można podawać dowolną drogą, np. doustnie, podskórną, śródmięśniowo i dożylnie. Typowe dawki podawane ludziom zmieniają się oczywiście w zależności od stanu schorzenia oraz wagi i wieku pacjenta, przy czym zazwyczaj wynoszą one około 0,01–20 mg dziennie. Korzystne dawki codziennie stosowane w leczeniu nadciśnienia wynoszą około 0,1–10 mg.

Opisane powyżej farmakologiczne działanie związków według wynalazku zostało stwierdzone w następujących próbach i testach.

A. Test na szczurach z instynktem zabijania myszy.

Niektóre szczury posiadają wrodzoną skłonność do zabijania myszy wprowadzonych do ich klatek. To zachowanie przejawiające się zabijaniem myszy nazwano instynktem zabijania. Oczywiście, każdy związek opóźniający zabicie myszy wpływa na to zachowanie. Fakt ten wykorzystano jako pierwszy czynnik identyfikujący leki jako działające na ośrodkowy układ nerwowy.

Nie stosowano zwierząt dla których wzorcowy „czas zabijania” był mniejszy niż 5 sekund. W ocenie związków blokujących instynkt zabijania u szczurów stosowano obiektywny system punktowania, który przedstawiono poniżej:

0 = czas zabijania 0–59 sekund

1 = czas zabijania 60–120 sekund

2 = czas zabijania większy niż 120 sekund.

Każdorazowo określoną dawkę stosowano dla grup szczurów składających się z 3 szczurów. Tak więc, jeżeli daną dawkę oceniano cztery razy, każdy przypadek prowadzonego testu dotyczył grupy składającej się z trzech szczurów. Liczbę zwierząt dających punkty umieszczano w liczniku, a sumę punktów w mianowniku. W ten sposób wartość 3/6 oznaczała, że wszystkie 3 szczury wykazywały całkowite zabezpieczenie, 1/2 — 1 szczur

wykazywał całkowite zabezpieczenie, 2/2 — dwa szczury wykazywały czas zabijania 60–120 sekund, jeden wykazywał brak reakcji, 3/5 — dwa szczury wykazują całkowite zabezpieczenie, a 1 czas zabijania 60–120 sekund itd.

Jedyny wyjątek, kiedy żaden ze szczurów nie wykazywał zabezpieczenia odczytywano jako 3/0. Związek rozpuszczano w acetonie i dodawano taką samą ilość 1% Tween 80. Następnie aceton bardzo szybko odparowywano uzyskując zawiesinę związku z 1% Tween 80. Stężenie leku wynosiło 2,0 lub 0,5 mg/cm<sup>3</sup>. Stężenie dobrano tak, aby podawane różne dawki miały podobną objętość. Oddziaływanie samego nośnika określano w doświadczeniach kontrolnych podczas trwania eksperymentu.

Pierwszym wyżej wymienionym doświadczeniem kontrolnym było podawanie kapsułek żelatynowych 5 zawierających 5 mg/kg związku 109514 współstrąconego z poliwinylpirolidyną w stosunku odpowiednio 10–90% jednej grupie szczurów oraz kapsułek żelatynowych 5 zawierających jedynie poliwinylpirolidynę drugiej grupie szczurów.

Kapsułki te podawano za pomocą specjalnie zaadaptowanej igły zakończonej miniaturowym kielichowatym rozszerzeniem. Rozszerzenie to posiada tę samą średnicę co kapsułka. Igłę zakładano do strzykawki zawierającej niewielką ilość powietrza. Kapsułkę umieszczano na końcu tej specjalnej igły, którą wprowadzano szczurom, po czym wypychano kapsułkę za pomocą powietrza zawartego w strzykawce.

Każdą dawkę podawano grupie trzech szczurów. Efekt działania leku oznaczano po upływie 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 minut po podaniu leku.

Aktywność związku w hamowaniu instynktu zabijania oceniano porównując efekt działania leku w stosunku do działania nośnika. Zabezpieczenie wywołane przez lek (lub nośnik) przelicza się na procentowy wskaźnik zabezpieczenia i stosując rozkład t-Studenta wyznacza się istotną wartość zabezpieczenia. Wszystkie związki, które podane doustnie w dawce 10 mg/kg nie wywołują istotnego zabezpieczenia lub nie blokują instynktu zabijania uznano za nieaktywne.

Wyniki testu podano w tablicy 1.

Białym królikom płci męskiej ważącym od 2,5 do 3,5 kg wprowadzono rurki do ciągłego wlewu dotętniczego. Po uśpieniu za pomocą secobarbitalu w dawce 30 mg/kg wstrzykniętego dożylnie otwarto brzuch królików, wprowadzono rurkę Tygon do aorty w miejscu jej rozwidlenia, po czym wsunęto ją z dala od miejsca odgałęzienia tętnicy nerkowej. Przeciwny koniec rurki zawiązano w pętlę, umocowano do tylnej ściany brzusznej, następnie przeprowadzono przez warstwy mięśni i prowadzono podskórną w kierunku głowy wyprowadzając ją na zewnątrz na karku.

Pomiędzy okresami rejestracji rurkę napełniano heparyną w ilości 100 jednostek/ml i zatyczką. Podczas rejestracji heparynę w ilości 50 jednostek/ml wlewano przez reduktor (Stat-ham) i rurkę z szybkością 0,01 ml/minutę, stosując ciągłą pompę infuzyjną (Harvard Apparatus Co.)

Tablica 1

| Przy-<br>kład | Dawka<br>mg/kg | Czas (minuty) |     |     |     |     |     |     |     |
|---------------|----------------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|               |                | 15            | 30  | 60  | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 |
| I             | 10,0           | 1/2           | 1/2 | 1/2 | 3/0 | 2/3 | 2/3 | 3/0 | —   |
| II            | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 1/2 | 3/0 | 3/0 | —   |
| III           | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 |
| IV            | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 |
| V             | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 3/0 |
| VI            | 10,0           | 3/0           | 1/2 | 3/0 | 3/0 | 1/2 | 3/0 | 3/0 | —   |
| VII           | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 1/1 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1/2 | —   |
| VIII          | 10,0           | 3/0           | 3/0 | 3/0 | 3/0 | 1/2 | 1/2 | 3/0 | —   |

## B. Test ciśnienia krwi króliczej.

Średnie ciśnienie tętnicze krwi otrzymane w wyniku łoczenia elektrycznego oraz szybkość tętna rejestrowano na powielaczu (Gross) i z niego wprowadzono do komputera.

Królika umieszczono na stanowisku i po upływie 30 minut rozpoczęto kontrolny okres rejestracji trwający 30 minut. Następnie do żyły usznej podano lek i rejestrację kontynuowano w ciągu 120 minut. Wartości średnie ciśnienia tętniczego oraz szybkości tętna uśredniano w przedziałach 10-minutowych w ciągu 120 minutowego okresu po podaniu leku.

Poziom dawki badanego związku ustalono w stosunku do poziomu minimalnego tak, aby otrzymać statystycznie istotne obniżenie ciśnienia krwi (P 0,05).

Stwierdzono, że związki z przykładów I, IV i VII wykazują aktywność przy dawkach 0,125 mg/kg.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. dl-trans-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetyloamino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran.

Roztwór 1,48 g dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-[b, d]-piranonu-9 w 50 ml metanolu zawierającego 3,24 g chlorowodoru dwumetyloaminy, 3,03 g trójetyloaminy i 378 mg cyjanoborowodoru sodu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 60 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną zateża się przez odparowanie rozpuszczalnika i rozpuszcza pozostałość w 50 ml eteru etylowego. Roztwór eterowy przemywa się kolejno 0,5 n kwasem solnym, wodą, 10% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego z wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszczalnik. Powstały olej rozpuszcza się w 50 ml heksanu i rozcieńcza 1,0 ml 6,5 n roztworu kwasu solnego w metanolu, otrzymując 1,67 g produktu w postaci chlorowodoru.

Analiza elementarna dla  $C_{28}H_{44}NO_2Cl$   
obliczono: C 71,28, H 10,12, N 3,20, Cl 8,09  
stwierdzono: C 70,60, H 9,78, N 2,98, Cl 7,62  
Widmo masowe: n/c obliczono: 101, stwierdzono 401.

Przykłady II i V. Stosując tok postępowania podany w przykładzie I poddaje się dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]-piranon-9 reakcji z odpowiednimi aminami, otrzymując następujące związki:

25 Chlorowodorek dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-izopropylamino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piranu

Analiza elementarna dla  $C_{27}H_{42}NO_2Cl$

obliczono: C 71,73, H 10,26, N 3,10, Cl 7,84

30 stwierdzono: C 71,44, H 10,00, N 3,28, Cl 7,54  
Widmo masowe: m/c obliczono 415, stwierdzono 415.

dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-(2-propynylo)-amino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran

Analiza elementarna dla  $C_{27}H_{42}NO_2$

obliczono: C 78,78, H 10,04, N 3,40

stwierdzono: C 78,55, H 9,83, N 3,39

Widmo masowe: m/c obliczono 411, stwierdzono 411.

40 Chlorowodorek dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9H-metylo-d-(2-propynylo)amino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piranu

Analiza elementarna dla  $C_{28}H_{44}NO_2Cl$

obliczono: C 72,78, H 9,60, N 3,03, Cl 7,67

stwierdzono: C 71,01, H 9,54, N 2,52, Cl 7,13

Widmo masowe: m/c obliczono 425, stwierdzono 425.

50 dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-benzyloamino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran

Analiza elementarna dla  $C_{31}H_{48}NO_2$

obliczono: C 80,30, H 9,78, N 3,02

55 stwierdzono: C 80,31, H 9,86, N 3,01

Widmo masowe: m/c obliczono 463, stwierdzono 463.

Przykład VI. dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-(2-hydroksyetylo)-amino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran

60 Do roztworu 1,48 g dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 w 50 ml metanolu dodaje się w jednej porcji 2,44 g

etanoloaminy, mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie rozcieńcza ją roztworem 1,5 ml 6,5 n kwasu solnego w 10 ml metanolu. Zakwaszoną mieszaninę miesza się w ciągu 15 minut, a następnie dodaje do niej 378 mg cyjanoborowodoru sodu i mieszanie kontynuuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 72 godzin. Mieszaninę reakcyjną odsącza się i odparowuje rozpuszczalnik otrzymując żywicową substancję. Surowy produkt rozpuszcza się w 100 ml eteru etylowego i przemywa 0,5 n kwasem solnym, nasyconym roztworem chlorku sodowego i 10% roztworem wodorowęglanu sodowego. Warstwę eterową suszy się i odparowuje z niej rozpuszczalnik otrzymując pianę białej barwy. Pianę rozpuszcza się w 50 ml heksanu i dodaje 1,0 ml 6,5 n roztworu kwasu solnego w metanolu. Odsącza się 1,82 g krystalicznego produktu mającego postać chlorowodoru.

Analiza elementarna dla  $C_{28}H_{44}NO_3Cl$   
obliczono: C 68,77, H 9,77, N 3,08, Cl 7,81  
stwierdzono: C 68,48, H 9,58, N 3,25, Cl 7,51  
Widmo masowe: m/c obliczono 417, stwierdzono 417.

Przykład VII. dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-piperydino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piran.

Stosując tok postępowania podany w przykładzie VI poddaje się 744 mg dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piranonu-9 reakcji z 1,7 g piperydiny, po czym powstała iminę redukuje się drogą reakcji z 190 mg cyjanoborowodoru sodu i 0,75 ml 6,5 n kwasu solnego. Po zwykłej przeróbce mieszaniny reakcyjnej na powstały olej działa się metanolem roztworem kwasu solnego, otrzymując 689 g krystalicznego produktu mającego postać chlorowodoru.

Analiza elementarna dla  $C_{28}H_{44}NO_3Cl$   
obliczono: C 72,85, H 10,12, N 2,93, Cl 7,41  
stwierdzono: C 72,70, H 10,12, N 3,14, Cl 7,16  
Widmo masowe: m/c obliczono 441, stwierdzono 441.

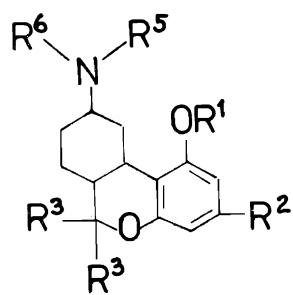
Przykład VIII. Stosuje się tok postępowania podany w przykładzie VI, z użyciem morfiny jako aminy. Po zwykłej przeróbce otrzymuje się produkt w postaci oleju, który poddaje się reakcji z metanolem roztworem kwasu solnego, otrzymu-

jąc 615 mg chlorowodoru dl-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6,6-dwumetylo-9-meorfolino-6a,7,8,9,10,10a-heksahydro-6H-dwubenzo[b, d]piranu.

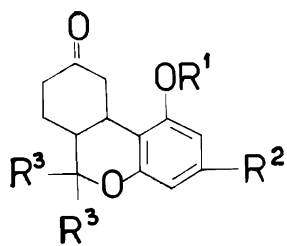
Analiza elementarna dla  $C_{28}H_{44}NO_3Cl$   
obliczono: C 70,04, H 9,66, N 2,92, Cl 7,38  
stwierdzono: C 69,79, H 9,40, N 3,04, Cl 7,15  
Widmo masowe: m/c obliczono 443, stwierdzono 443.

#### Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9-aminodwubenzo[b, d]piranu o 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,  $R^5$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę metylenoalkenylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym, grupę metylenoalkinylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkinylowym, grupę fenyloalkilową o 1—2 atomach węgla w rodniku alkilowym lub grupę o wzorze  $-(CH_2)_n-OH$ , w którym n oznacza 2, 3 lub 4, a  $R^6$  oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę metylenoalkenylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkenylowym, grupę metylenoalkinylową o 2—4 atomach węgla w rodniku alkinylowym lub grupę fenyloalkilową o 1—2 atomach węgla w rodniku alkilowym, względnie podstawniki  $R^5$  i  $R^6$  tworzą wspólnie z atomem, z którym są związane heterocyklicznie pierścienie pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy, a także addycyjne sole tych związków z nietoksycznymi, farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami oraz czwartorzędowe sole amoniowe tych związków, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym  $R^1$  oznacza atom wodoru, a  $R^2$  i  $R^3$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem aminującym w warunkach redukcyjnych, a następnie wyodrębnia się ewentualnie optyczne izomery lub epimery związku o wzorze 1 i wyodrębnia się związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub addycyjnej soli z nietoksycznymi, farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami lub czwartorzędowej soli amoniowej.



Wzór 1



Wzór 2