

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 2414
(22) Přihlášeno: 30.01.1997
(30) Právo přednosti:
31.01.1996 DE 1996/19603321
(40) Zveřejněno: 16.12.1998
(Věstník č. 12/1998)
(47) Uděleno: 06.11.2001
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)
(86) PCT číslo: PCT/EP97/00402
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/28131

(11) Číslo dokumentu:

289 340

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 221/12

A 61 K 31/47

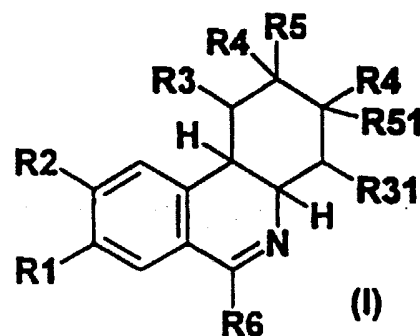
A 61 P 11/06

(73) Majitel patentu:

BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE
FABRIK GMBH, Konstanz, DE;

(72) Původce vynálezu:

Amschler Hermann, Radolfzell, DE;
Flockerzi Dieter, Allensbach, DE;
Ulrich Wolf-Rüdiger, Konstanz, DE;
Bär Thomas, Konstanz, DE;
Martin Thomas, Konstanz, DE;
Schudt Christian, Konstanz, DE;
Hatzelmann Armin, Konstanz, DE;
Beume Rolf, Konstanz, DE;
Häfner Dietrich, Konstanz, DE;
Boss Hildegard, Konstanz, DE;
Kley Hans-Peter, Allensbach, DE;
Goebel Karl-Josef, Radolfzell, DE;
Gutterer Beate, Allensbach, DE;



(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Fenanthridinové deriváty a farmaceutický
prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny vzorce I, ve kterých R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 a R6 mají specifické významy, které jsou použitelné jako nové účinné prostředky pro léčení onemocnění dýchacích cest.

Fenanthridinové deriváty a farmaceutický prostředek s jejich obsahemOblast techniky

5

Vynález se týká nových 6-fenylfenanthridinů, které je možno použít ve farmaceutickém průmyslu pro výrobu léčiv.

10 Dosavadní stav techniky

Syntéza známých 6-fenylfenanthridinů se popisuje v Chem. Ber. 1939, 72, 675 – 677, J. Chem. Soc., 1956, 4280 – 4283 a J. Chem. Soc., (C), 1971, 1805 – 1808.

15

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že nové fenanthridiny, které budou blíže popsány, mají překvapující a zvláště výhodné vlastnosti.

20

Předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny vzorce I (viz připojený seznam vzorců), kde

R1 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-4C-alkoxylovou skupinu,

25

R2 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-4C-alkoxylovou skupinu,

nebo kde

30

R1 a R2 spolu znamenají 1-2C-alkylendioxy skupinu,

R3 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R31 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

35

nebo kde

R3 a R31 spolu znamenají 1-4C-alkylenovou skupinu,

R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R5 znamená atom vodíku,

40

R51 znamená atom vodíku,

nebo kde

R5 a R51 spolu znamenají dodatečnou vazbu,

45

R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, přičemž

R7 znamená COOR₇₁ nebo CON(R₇₂)R₇₃ a

R₇₁ znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a

R₇₂ a R₇₃ nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo

50

3-7C-cykloalkylmethyl,

a soli těchto sloučenin.

55

1-4C-alkoxy znamená zbytky, které vedle atomu kyslíku obsahují alkylový řetězec s přímým nebo rozvětveným alkylovým zbytkem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést zbytky

butoxy-, izobutoxy-, sek.-butoxy-, terc.-butoxy-, propoxy-, izopropoxy- a s výhodou zbytky ethoxy- a methoxy-.

3-7C-cykloalkoxy znamená například cyklopropyloxy, cyklobutyloxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy a cykloheptyloxy, kde výhodné jsou cyklopropyloxy, cyklobutyloxy a cyklopentyloxy.

3-7C-cykloalkylmethoxy znamená například cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy, cyklopentylmethoxy, cyklohexylmethoxy a cykloheptylmethoxy, z nichž výhodné jsou skupiny cyklopropylmethoxy, cyklobutylmethoxy a cyklopentylmethoxy.

Jako 1-4C-alkoxylovou skupinu úplně nebo částečně substituovanou atomy fluoru je možno uvést například zbytky 1,2,2-trifluorethoxy-, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxy-, perfluorethoxy-, 1,1,2,2-tetrafluorethoxy-, trifluormethoxy-, zvláště zbytek 2,2,2-trifluorethoxy- a s výhodou difluormethoxylový zbytek.

1-4C-alkyl znamená alkylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést zbytky butyl-, izobutyl-, sek.-butyl-, terc.-butyl-, propyl-, izopropyl- a s výhodou zbytky ethyl- a methyl-.

1-2C-alkylendioxy znamená například skupiny methylendioxy ($-O-CH_2-O-$) a ethylendioxy ($-O-CH_2CH_2-O-$).

Znamenají-li skupiny R3 a R31 společně 1-4C-alkyly, jsou vzájemně spojeny polohy 1 a 4 ve sloučeninách vzorce I 1-4C-alkylenovým můstkem, přičemž 1-4C-alkylen znamená alkylenový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady je možno uvést zbytky methylen ($-CH_2-$), ethylen ($-CH_2-CH_2-$), trimethylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1,2-dimethylethylen [$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$] a izopropyliden [$-C(CH_3)_2-$].

Jestliže skupiny R5 a R51 spolu znamenají další vazbu, pak jsou atomy uhlíku v polohách 2 a 3 sloučeniny vzorce I vzájemně spojeny dvojnou vazbou.

1-7C-alkyl znamená alkylový řetězec s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 7 atomy uhlíku. Jako příklady je možno uvést heptyl-, izoheptyl-(2-methylhexyl-), hexyl-, izohexyl-(2-methylpentyl-), neoheptyl-(2,2-dimethylbutyl-), pentyl-, izopentyl-(3-methylbutyl-), neopentyl-(2,2-dimethylpropyl-), butyl-, izobutyl-, sek.-butyl-, terc.-butyl-, propyl-, izopropyl-, ethyl- a methyl-.

3-7C-cykloalkyl znamená cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl- a cykloheptyl-. Výhodné 3-5C-cykloalkylové zbytky jsou cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl.

3-7C-cykloalkylmethyl znamená methylový zbytek, který je substituován výše uvedeným 3-7C-cykloalkylovým zbytkem. Výhodné jsou 3-5C-cykloalkylmethylové zbytky cyklopropylmethyl, cyklobutylmethyl a cyklopentylmethyl.

Substituent R7 může být navázán na fenylový kruh v jakékoliv vhodné poloze. Zvláště výhodný je substituent R7 navázaný v poloze 4 fenylového kruhu.

Jako příklady fenylového kruhu substituovaného skupinou R7 je možno uvést 4-karboxyfenyl, 3-karboxyfenyl, 4-methoxykarbonylfenyl, 3-methoxykarbonylfenyl, 2-methoxykarbonylfenyl, 4-ethoxykarbonylfenyl, 3-ethoxykarbonylfenyl, 2-ethoxykarbonylfenyl, 4-(N-methylaminokarbonyl)fenyl, 3-(N-methylaminokarbonyl)fenyl, 4-(N,N-dimethylaminokarbonyl)fenyl, 4-karbamoylfenyl a 3-karbamoylfenyl.

Vhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, kde

- 5 R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-2C-alkoxylovou skupinu,
- R2 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-2C-alkoxylovou skupinu,
- 10 R3 znamená atom vodíku,
R31 znamená atom vodíku,
- nebo kde
- 15 R3 a R31 znamenají spolu 1-2C-alkylenovou skupinu,
R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,
R5 znamená atom vodíku,
R51 znamená atom vodíku,
- nebo kde
- 20 R5 a R51 znamenají spolu dodatečnou vazbu,
R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, přičemž
R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a
R71 znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a
25 R72 a R73 znamenají nezávisle atom vodíku nebo 1-7C-alkyl,
- a soli těchto sloučenin.

Zvláště vhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, kde

- 30 R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovaný 1-2C-alkoxy,
- 35 R2 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovaný 1-2C-alkoxy,
- R3 znamená atom vodíku,
R31 znamená atom vodíku,
- 40 nebo kde
- R3 a R31 spolu znamenají 1-2C-alkylenovou skupinu,
R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,
R5 znamená atom vodíku,
45 R51 znamená atom vodíku,
- nebo kde
- 50 R5 a R51 spolu znamenají další vazbu,
R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, přičemž
R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a
R71 znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a
R72 a R73 znamenají nezávisle atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,
- 55 a soli těchto sloučenin.

Výhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, ve kterých

- 5 R1 znamená methoxy, ethoxy nebo difluormethoxy,
 R2 znamená methoxy, ethoxy nebo difluormethoxy,
 R3 a R31 znamenají atom vodíku,
 R4 znamená atom vodíku,
 R5 a R51 znamenají atom vodíku,
 R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, kde
 10 R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a
 R71 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,
 R72 znamená atom vodíku a
 R73 znamená 1-4C-alkyl,
 15 a soli těchto sloučenin.

Zvláště výhodné sloučeniny vzorce I jsou takové, ve kterých

- 20 R1 znamená methoxy nebo ethoxy
 R2 znamená methoxy, ethoxy nebo difluormethoxy,
 R3 a R31 znamenají atom vodíku,
 R4 znamená atom vodíku,
 R5 a R51 znamenají atom vodíku,
 R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, přičemž
 25 R7 znamená COOR71 a
 R71 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

a soli těchto sloučenin.

- 30 Jako soli přicházejí v úvahu pro sloučeniny vzorce I – podle substituce – všechny adiční soli s kyselinami nebo soli s bázemi. Zvláště výhodné jsou farmakologicky přijatelné soli v průmyslu běžně používaných anorganických a organických kyselin a bází. Jako tyto soli se hodí jednak ve vodě rozpustné a ve vodě nerozpustné adiční soli s kyselinami jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, fosforečná, dusičná, sírová, octová, citronová, D-glukonová,
 35 benzoová, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoová, másečná, sulfosalicylová, maleinová, laurová, jablčná, fumarová, jantarová, šťavelová, vinná, embonová, stearová, toluensulfonová, methan-sulfonová nebo 3-hydroxy-2-naftoová, přičemž při výrobě solí se kyseliny používají podle toho, jestli se jedná o jedno- nebo vícesytné kyseliny a podle toho, jakou sůl připravujeme, v ekvimolárních nebo jiných poměrech.

- 40 Dále přicházejí v úvahu také soli s bázemi. Jako příklady solí s bázemi je možno uvádět alkalické (lithné, sodné, draselné) nebo vápenaté, hlinité, hořečnaté, titaničité, amonné soli, soli s megluminem nebo guanidinem, přičemž také zde se při výrobě solí používají báze v ekvimolárních nebo jiných hmotnostních poměrech.

- 45 Farmakologicky nepřijatelné soli, které například nejprve vznikají při výrobě sloučenin podle vynálezu v průmyslovém měřítku, se převádějí na farmakologicky přijatelné soli odborníkům v oboru známými způsoby.

- 50 U sloučenin vzorce I se jedná o chirální sloučeniny s centry chiralit v polohách 4a a 10b a podle významu substituentů R3, R31, R4, R5 a R51 s dalšími centry chiralit v polohách 1, 2, 3 a 4. Vynález proto zahrnuje všechny myslitelné čisté diastereomery a čisté enantiomery a také jejich směsi v jakémkoliv poměru včetně racemátu. Výhodné jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jsou atomy vodíku v polohách 4a a 10b ve vzájemné poloze cis. Zvláště výhodné jsou přitom čisté

cis–diastereomery a čisté cis–enantiomery a jejich směsi v jakémkoliv poměru včetně racematů. Výhodné jsou přitom (–)-cis–enantiomery.

Enantiomery je možno separovat jakoukoliv známou cestou (například výrobou a oddělením odpovídajících diastereoizomerních sloučenin. Výhodně probíhá separace enantiomerů ve stupni výchozích sloučenin vzorce III (viz příložený seznam vzorců). Alternativně mohou být enantiomerně čisté výchozí sloučeniny vzorce III vyrobeny také asymetrickou syntézou.

Dalším předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin vzorce I, kde R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 a R6 mají výše uvedené významy, a jejich soli. Způsob se vyznačuje tím, že se sloučeniny vzorce II (viz příložený seznam vzorců), ve kterých skupiny R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 a R6 mají výše uvedené významy, cyklokondenzují a popřípadě se potom získané sloučeniny vzorce I převedou na své soli, nebo se popřípadě získané soli sloučenin vzorce I následně převedou na volné sloučeniny.

Získané sloučeniny vzorce I je možno popřípadě převést derivatizací na další sloučeniny vzorce I. Je možno například vyrábět ze sloučenin vzorce I, kde R7 znamená esterovou skupinu, kyselým nebo alkalickým zmýdlením odpovídající kyseliny, reakcí s aminy vzorce HN(R72)R73 odpovídající amidy nebo přeesterifikací esterů vzorce I popřípadě esterifikací kyselin vzorce I odpovídající estery. Reakce probíhají analogicky s v oboru známými způsoby, například tak, jak se popisuje v dále uváděných příkladech.

Cyklokondenzace se provádí odborníkům v oboru známým způsobem podle Bischler–Napieralski (např. jak se popisuje v J. Chem. Soc., 1956, 4280 – 4282) v přítomnosti vodného kondenzačního prostředku, jako je například kyselina polyfosforečná, chlorid fosforečný, oxid fosforečný nebo s výhodou oxidochlorid fosforečný ve vhodném inertním rozpouštědle, například chlorovaném uhlovodíku jako je chloroform nebo v cyklickém uhlovodíku jako je toluen nebo xylen nebo jiném inertním rozpouštědle jako je acetonitril nebo bez dalších rozpouštědel s použitím přebytku kondenzačního činidla, s výhodou při zvýšené teplotě, zvláště při teplotě varu použitých rozpouštěcích popřípadě kondenzačních prostředků.

Izolace a čištění látek podle vynálezu se provádí o sobě známým způsobem, např. tím způsobem, že se ve vakuu oddestiluje rozpouštědlo a získaný zbytek se rekrystalizuje z vhodného rozpouštědla nebo se čistí obvyklými metodami čištění, jako je například kolonová chromatografie na vhodném nosiči.

Soli se získávají rozpouštěním volné sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, například v chlorovaném uhlovodíku jako je methylenchlorid nebo chloroform, nebo v nízkomolekulárním alifatickém alkoholu (methanol, ethanol, izopropylalkohol), které obsahuje požadovanou kyselinu popřípadě bázi, nebo se požadovaná kyselina popřípadě báze přidá dodatečně. Soli se získají filtrací, přesrážením, vysrážením pomocí rozpouštědla, ve kterém se získaná sůl nerozpouští, nebo odpařením rozpouštědel. Získané soli je možno převést alkalizací popřípadě okyselením na vhodné sloučeniny, které je možno opět převést na soli. Tímto způsobem je možno převést farmakologicky nepřijatelné soli na soli farmakologicky přijatelné.

Sloučeniny vzorce II (viz příložený seznam vzorců), kde R1, R2, R3, R31, R4, R5, R51 a R6 mají výše uvedený význam, jsou dostupné z odpovídajících sloučenin vzorce III (viz příložený seznam vzorců), kde R1, R2, R3, R31, R4, R5 a R51 mají výše uvedený význam, reakcí se sloučeninami vzorce R6–CO–X, kde R6 má výše uvedený význam a X je vhodná odštěpitelná skupina, např. atom chloru. Provádí se například benzoylace jak se popisuje v následujících příkladech nebo v J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805 – 1808.

Sloučeniny vzorce R6–CO–X a sloučeniny vzorce III jsou buď známy nebo mohou být připraveny známým způsobem.

Sloučeniny vzorce III je možno připravit například ze sloučenin vzorce IV (viz příložený seznam vzorců), kde R1, R2, R3, R31, R4, R5 a R51 mají výše uvedený význam, redukcí nitroskupiny.

5 Redukce probíhá odborníkům v oboru známým způsobem, například jak se popisuje v J. Org. Chem. **1962**, 27, 4426 nebo v následujících příkladech. S výhodou se provádí redukce katalytickou hydrogenací, například v přítomnosti Raneyova niklu, v nižším alkoholu jako methanol nebo ethanol při pokojové teplotě a za normálního nebo zvýšeného tlaku. V případě potřeby je možno k rozpouštědлу přidat katalytické množství kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková.

10 Sloučeniny vzorce III v enantiomerně čistém stavu je možno získat v oboru známým způsobem, například tvorbou solí racemických sloučenin vzorce III s opticky aktivními karboxylovými kyselinami.

15 Alternativně je možno získat enantiomerně čisté sloučeniny vzorce III také asymetrickou syntézou, přičemž se vychází ze sloučenin vzorce IVa (viz příložený seznam vzorců) po vytvoření iminu s opticky aktivními aminy (například R-(+)-1-fenethylamin a S-(-)-1-fenethylamin) hydrogenací a následným redukčním štěpením získaného sekundárního aminu (například jak se popisuje v Arch. Pharm. **1989**, 322, 187 nebo v následujících příkladech).

20 Sloučeniny vzorce IVa je možno získat například ze sloučenin IV v oboru známým způsobem (například jak se popisuje v Tetrahedron **1968**, 24, 6583 nebo v příkladech).

25 Sloučeniny vzorce IV (viz příložený seznam vzorců), kde R1, R2, R3, R31 a R4 mají výše uvedené významy a R5 a R51 znamenají atom vodíku, jsou buď známy nebo mohou být vyrobeny z odpovídajících sloučenin vzorce IV, kde R5 a R51 znamenají atom vodíku, jsou buď známy nebo mohou být vyrobeny z odpovídajících sloučenin vzorce IV, kde R5 a R51 spolu znamenají další vazbu. Reakce může probíhat v oboru známým způsobem, s výhodou hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako je například palladium na aktivním uhlí, například jak se popisuje v J. Chem. Soc. (C), **1971**, 1805 – 1808 nebo v následujících příkladech.

30 Sloučeniny vzorce IV, kde R5 a R51 znamenají spolu další vazbu, jsou buď známy nebo mohou být získány reakcí sloučenin vzorce V (viz příložený seznam vzorců), kde R1 a R2 mají výše uvedený význam, se sloučeninami vzorce VI (viz příložený seznam vzorců), kde R3, R31 a R4 mají výše uvedený význam.

35 Cykloadice se provádí v oboru známým způsobem podle Diels–Aldera, například jak se popisuje v J. Amer. Chem. Soc. **1957**, 79, 6559 nebo v J. Org. Chem. **1952**, 17, 581 nebo v následujících příkladech.

40 Při cykloadici získané sloučeniny vzorce IV, ve kterých fenylový kruh a nitroskupina jsou v poloze trans, mohou být převedeny v oboru známým způsobem na odpovídající sloučeniny cis, jak se popisuje například v J. Amer. Chem. Soc. **1957**, 79, 6559 nebo v následujících příkladech.

45 Sloučeniny vzorce VI a V jsou buď známy nebo mohou být připraveny známým způsobem. Sloučeniny vzorce V mohou být například připraveny odborníkům v oboru známým způsobem z odpovídajících sloučenin vzorce VII, jak se popisuje například v J. Chem. Soc. **1951**, 2524 oder in J. Org. Chem. **1944**, 9, 170.

50 Sloučeniny vzorce VII (viz příložený seznam vzorců), kde R1 a R2 mají výše uvedený význam, jsou buď známy nebo mohou být připraveny v oboru známým způsobem, jak se například popisuje v Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1925**, 58, 203 nebo v následujících příkladech.

Následující příklady slouží k bližšímu osvětlení vynálezu, aniž by jej měly omezovat. Stejně tak je možno vyrobit další sloučeniny vzorce I, jejichž výroba zde není explicitně popsána, analogicky nebo odborníkům v oboru známým způsobem za použití obvyklých technologií.

- 5 V příkladech uvedené sloučeniny a jejich soli jsou výhodným předmětem vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

10 Konečné produkty

1. (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

15

1,8 g (+/-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamidů bylo rozpuštěno v 50 ml acetonitrilu a 1,0 ml oxychloridu fosforečného a míchání 8 h při 50 °C. Reakční směs byla přidána do 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla promyta roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysušena síranem sodným a odpařena. Zbytek byl překrystalizován ze směsi ethylacetát/petrolether. Bylo získáno 660 mg (38,6 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání: 121,5 až 122,5 °C.

20

Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4$; Molekulová hmotnost: 379,46.

25

Elementární analýza: Vypočteno: C 72,80; H 6,64; N 3,69;
Nalezeno: C 72,79; H 6,61; N 3,58.

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se analogickým způsobem jako v příkladu 1 získají následující sloučeniny:

30

2. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

35

Teplota tání: 136 až 137 °C, Výtěžek 59,8 % teorie

Sumární vzorec: $C_{25}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 407,51

Elementární analýza: Vypočteno: C 73,69; H 7,18; N 3,44;
Nalezeno: C 73,83; H 7,27; N 3,59.

40

3. (+/-)-cis-9-difluormethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

45

Teplota tání: 126 až 127 °C, Výtěžek 34,5 % teorie

Sumární vzorec: $C_{23}H_{23}F_2NO_4$; Molekulová hmotnost: 415,44

Elementární analýza: Vypočteno: C 66,50; H 5,58; N 3,37; F 9,15;
Nalezeno: C 66,59; H 5,55; N 3,36; F 9,21.

50

4. (+/-)-cis-9-ethoxy-8-methoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-fenanthridin

Teplota tání: 143,5 až 144,5 °C; Výtěžek: 88,6 % teorie

5 Sumární vzorec: $C_{24}H_{27}NO_4$; Molekulová hmotnost: 393,48

Elementární analýza: Vypočteno: C 73,26; H 6,92; N 3,56.

Nalezeno: C 73,24; H 6,92; N 3,70.

10

5. (+/-)-cis-8-ethoxy-9-methoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-fenanthridin

Teplota tání: 123 až 124,5 °C; Výtěžek: 81,9 % teorie.

15 Sumární vzorec: $C_{24}H_{27}NO_4$; Molekulová hmotnost: 393,48.

Elementární analýza: Vypočteno: C 73,26; H 6,92; N 3,56.

Nalezeno: C 73,37; H 6,97; N 3,56.

20

6. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[3-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenan-thridin

Olej; Výtěžek: 40,4 % teorie.

25 Sumární vzorec: $C_{25}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 407,51.

Elementární analýza: Vypočteno: C 73,69; H 7,17; N 3,44.

Nalezeno: C 73,10; H 7,10; N 3,33.

30

7. (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[2-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenan-thridin

Olej; Výtěžek: 19,2 % teorie.

35 Sumární vzorec: $C_{25}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 407,51.

Elementární analýza x 0,5 H_2O : Vypočteno: C 72,79; H 7,26; N 3,36.

Nalezeno: C 71,90; H 7,26; N 3,20.

40

8. (+/-)-trans-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-fenanthridin

Teplota tání: 212 až 214 °C; Výtěžek: 52,7 % teorie.

45 Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4$; Molekulová hmotnost: 379,46.

Elementární analýza: Vypočteno: C 72,80; H 6,64; N 3,69.

Nalezeno: C 72,69; H 6,68; N 3,67.

50

9. (-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenan-thridin

Teplota tání: 92 až 95 °C; Výtěžek: 46,6 % teorie.

55 Sumární vzorec: $C_{25}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 407,51.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 61,26^\circ$ ($c = 0,475$, ethanol).

Elementární analýza: Vypočteno: C 73,69; H 7,17; N 3,44.
Nalezeno: C 73,55; H 7,25; N 3,35.

5

10. (+)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

10 Teplota tání: 92 až 125 °C; Výtěžek: 48,2 % teorie.
Sumární vzorec: $C_{25}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 407,51.
Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 60,08^\circ$ ($c = 0,23$, ethanol).

15 Elementární analýza: Vypočteno: C 73,69; H 7,17; N 3,44.
Nalezeno: C 73,66; H 7,20; N 3,60.

11. (-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

20

Tuhnoucí olej; Výtěžek: 58,1 % teorie.
Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4$; Molekulová hmotnost: 379,46.
Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 90,0^\circ$ ($c = 0,2$, ethanol).

25 Elementární analýza: Vypočteno: C 72,80; H 6,64; N 3,69.
Nalezeno: C 72,80; H 6,90; N 3,54.

30 12. (+)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

Tuhnoucí olej; Výtěžek: 86,9 % teorie.
Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4$; Molekulová hmotnost: 379,46.
Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 83,9^\circ$ ($c = 0,2$ ethanol).

35

Elementární analýza: Vypočteno: C 72,80; H 6,64; N 3,69.
Nalezeno: C 72,99; H 6,73; N 3,66.

40 13. (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(cyklopropylmethoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

2,0 g (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-(4-karboxyfenyl)-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu bylo suspendováno v 12,0 ml cyklopropylmethanolu, smíseno s 1,0 ml thionylchloridu a mícháno čtyři dny při 50 °C. Roztok byl zakonzentrován za sníženého tlaku a zbytek rozdělen mezi ethylacetát a zředěný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným a zakonzcentruje. Zbytek se překrystalizuje z ethylacetátu. Bylo získáno 1,33 g (63,7 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání: 147 až 148 °C.

50 Sumární vzorec: $C_{26}H_{29}NO_4$; Molekulová hmotnost: 419,53.

Elementární analýza: Vypočteno: C 74,44; H 6,97; N 3,34.
Nalezeno: C 74,13; H 6,84; N 3,48.

55

14. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

220 mg (+/-)-cis-8,9-diethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu bylo rozpuštěno v 3,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5,0 ml vody a mícháno při 80 °C 4 hod. Při ochlazení vzniklá sraženina byla odsáta a sušena. Bylo získáno 135 mg (58,1 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání: 269 °C.

Sumární vzorec: $C_{24}H_{27}NO_4 \times HCl$; Molekulová hmotnost: 429,95.

Elementární analýza: Vypočteno: C 67,05; H 6,56; Cl 8,25; N 3,26.
Nalezeno: C 66,90; H 6,51; Cl 8,22; N 3,11.

Z výše popsaných odpovídajících výchozích sloučenin se získají analogickým postupem jako v příkladu 14 následující sloučeniny:

15. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

Teplota tání 220 °C (rozkl.); Výtěžek 65 % teorie.

Sumární vzorec: $C_{22}H_{23}NO_4 \times HCl$; Molekulová hmotnost: 401,89.

Elementární analýza: Vypočteno: C 65,75; H 6,02; Cl 8,82; N 3,48.
Nalezeno: C 65,63; H 6,06; Cl 8,58; N 3,60.

16. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-9-ethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

Teplota tání: 180 °C (rozkl.); Výtěžek: 53,4 % teorie.

Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4 \times HCl$;

Molekulová hmotnost: 415,92.

Elementární analýza x 2,5 H_2O :

Vypočteno: C 59,93; H 6,78; N 3,03; Cl 7,68.

Nalezeno: C 59,70; H 6,57; N 3,18; Cl 7,71.

17. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-8-ethoxy-9-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

Teplota tání: > 250 °C, Výtěžek: 32,4 % teorie.

Sumární vzorec: $C_{23}H_{25}NO_4 \times HCl$, molekulová hmotnost: 415,92.

Elementární analýza: Vypočteno: C 66,42; H 6,30; N 3,37; Cl 8,52.
Nalezeno: C 66,37; H 6,31; N 3,24; Cl 8,79.

18. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(3-karboxyfenyl)-8,9-diethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

Teplota tání: 259 až 260 °C, Výtěžek: 32,6 % teorie.

Sumární vzorec: $C_{24}H_{27}NO_4 \times HCl$; Molekulová hmotnost: 429,95.

Elementární analýza: Vypočteno: C 67,05; H 6,56; N 3,26; Cl 8,25.
 Nalezeno: C 67,05; H 6,67; N 3,19; Cl 8,22.

- 5 19. hydrochlorid (+/-)-cis-6-(4-karboxyfenyl)-9-difluormethoxy-8-methoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu

Teplota tání: 170 °C (rozkl.), Výtěžek: 69,8 % teorie.

Sumární vzorec: $C_{22}H_{21}F_2NO_4 \times HCl$.

- 10 Molekulová hmotnost: 437,88.

Elementární analýza x C_2H_5OH :

Vypočteno: C 59,57; H 5,83; N 2,89; F 7,85; Cl 7,33.

Nalezeno: C 59,39; H 5,76; N 2,65; F 8,00; Cl 7,10.

15

20. (+/-)-cis-6-[4-(N-methylaminokarbonyl)fenyl]-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridin

- 20 680 mg (+/-)-cis-8,9-dimethoxy-6-[4-(methoxykarbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrofenanthridinu bylo zahříváno s 25 ml kyanidu sodného ve 13 ml 9 molárního roztoku methylaminu v ethanolu 10 g v autoklávu na 90 °C. Roztok byl zahuštěn ve vakuu, zbytek převeden do methylchloridu a extrahován vodou. Organická fáze byla vysušena síranem sodným, rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, zbytek rozmíchán v diethyletheru, odsát a vysušen. Bylo
 25 získáno 380 mg (56,1 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání 209 až 211 °C.

Sumární vzorec: $C_{23}H_{26}N_2O_3$; Molekulová hmotnost: 378,48.

Elementární analýza: Vypočteno: C 72,99; H 6,92; N 7,40.

- 30 Nalezeno: C 72,64; H 6,99; N 7,44.

Výchozí sloučeniny

- 35 A1. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

2,6 g (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzenu bylo rozpuštěno ve 20 ml methylenchloridu a 1 ml triethylaminu. Při pokojové teplotě se v průběhu 3 h přikapával roztok 2,4 g chloridu kyseliny 4-methoxykarbonylbenzoové v 30 ml methylenchloridu, směs byla po 9 h
 40 míchání extrahována vždy 50 ml vody, 2N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou. Organická fáze byla sušena síranem sodným, zkoncentrována a krystalována z ethylacetátu. Bylo získáno 2,0 g (45,5 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání 139 až 143 °C.

- 45 Z dále popsaných příslušných výchozích sloučenin se získají postupem analogickým s příkladem A1 následující sloučeniny:

A2. (+/-)-cis-N-[2-(3-difluormethoxy-4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

50

Olej; Výtěžek 96,5 % teorie.

A3. (+/-)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Olej; Výtěžek: 58,7 % teorie.

5

A4. (+/-)-cis-N-[2-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 151,5 až 152,5 °C; Výtěžek: 78,9 % teorie.

10

A5. (+/-)-cis-N-[2-(2-ethoxy-3-methoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 126,5 až 127,5 °C, Výtěžek: 58,7 % teorie.

15

A6. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-diethoxyfenyl)cyklohexyl]-3-methoxykarbonylbenzamid

Olej; Výtěžek: 96,27 % teorie.

20

A7. (+/-)-cis-N-[2-(2,3-diethoxyfenyl)cyklohexyl]-2-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 144 až 144,5 °C; Výtěžek: 59,6 % teorie.

25

A8. (+/-)-trans-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 189 až 193 °C, Výtěžek: 48,0 % teorie.

30

A9. (-)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 122 až 124 °C, Výtěžek: 80,15 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 137,3$ °C (c = 0,11, ethanol).

35

A10. (+)-cis-N-[2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 123 až 125 °C, Výtěžek: 86,75 % teorie.

40

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 134,8$ °C (c = 0,135, ethanol).

A11. (-)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

45

Teplota tání: 154,5 až 156 °C, Výtěžek: 85,2 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 167,7$ °C (c = 0,2, ethanol).

50

A12. (+)-cis-N-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)cyklohexyl]-4-methoxykarbonylbenzamid

Teplota tání: 153,5 až 154,5 °C, Výtěžek: 85,1 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 165$ °C (c = 0,2, ethanol).

B1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

8,5 g (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyklohexyl)benzenu bylo rozpuštěno v 400 ml methanolu a při pokojové teplotě bylo v průběhu 8 h po částech přidáno 7 ml hydrátu hydrazinu a 2,5 g Raneyova niklu. Po míchání přes noc při pokojové teplotě byla reakční směs zfiltrována, filtrát byl zahuštěn a zbytek chromatografován přes oxid křemičitý se směsí toluen/ethylacetát/triethylamin = 4/2/0,5.

Olej; Výtěžek 74,4 % teorie.

10

Z dále popisovaných výchozích sloučenin se získají způsobem popsaným v příkladu B1 následující sloučeniny:

B2. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

Olej; Výtěžek: 65,9 % teorie.

B3. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

Olej; Výtěžek 42,8 % teorie.

B4. (+/-)-cis-2-difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

14,6 g (+/-)-cis-2-difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyklohex-4-enyl)benzenu bylo rozpuštěno v 170 ml ethanolu, bylo přidáno 3,0 g Raneyova niklu a směs byla hydrogenována při tlaku vodíku 5,0 MPa v autoklávu 9 dnů. Suspenze byla zfiltrována, rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek chromatografován přes silikagel ve směsí toluen/dioxan/triethylamin 3/1/0,5. Po odpaření odpovídající frakce se získá 3,4 g (25,7 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny jako oleje.

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin je možno získat analogickým způsobem jako v příkladu B4 následující sloučeniny:

B5. (+/-)-cis-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

Olej; Výtěžek kvantitativní.

B6. (+/-)-cis-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

Olej; Výtěžek kvantitativní.

B7. (-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzenhydrochlorid

2,2 g (-)-cis-1,2-diethoxy-4-[2-(1-fenylethyl)aminocyklohexyl]benzenu bylo suspendováno v 50 ml ethanolu, bylo přidáno 270 mg 10% palladiového uhlí a směs byla hydrogenována při 50 °C a 5,0 MPa vodíku 6 dnů. Po odfiltrování katalyzátoru byl roztok zakonzentrován za sníženého tlaku a krystalizující produkt byl odsát a usušen.

Teplota tání: 145 až 147 °C; Výtěžek: 59,0 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 60^\circ \text{C}$ ($c = 0,12$, ethanol).

Z dále popsaných odpovídajících výchozích sloučenin se získají analogicky s pracovním postupem podle příkladu B7 následující sloučeniny:

5

B8. (+)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzenhydrochlorid

Teplota tání: 149 až 151 °C; Výtěžek: 52,9 % teorie.

10 Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 70^\circ \text{C}$ ($c = 0,21$, ethanol).

B9. (-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

15 12,0 g (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzenu a 6,2 g (-)-kyseliny mandlové bylo rozpuštěno v 420 ml dioxanu a 60 ml tetrahydrofuranu a mícháno přes noc při pokojové teplotě. Pevná látka byla odsáta, usušena, smísená se 100 ml nasyceného roztoku hydrogen-
20 uhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Organická fáze byla sušena síranem sodným a zahuštěna za sníženého tlaku. Bylo získáno 4,8 g (40,0 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny s teplotou tání: 80 až 81,5 °C.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 58,5^\circ \text{C}$ ($c = 1$, ethanol).

25 Z dále popsaných odpovídajících výchozích sloučenin se získají analogicky s pracovním postupem podle příkladu B9 následující sloučeniny:

B10. (+)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-aminocyklohexyl)benzen

30 Teplota tání: 68 až 69 °C; Výtěžek 37,2 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 59,2^\circ \text{C}$ ($c = 1$, ethanol).

C1. (-)-cis-1,2-diethoxy-4-[2(1-fenylethyl)aminocyklohexyl]benzen

35

4,0 g 2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexanonu, 2,0 ml R-(+)-1-fenethylaminu a 20 mg kyseliny toluensulfonové bylo rozpuštěno v 150 ml toluenu a 18 hod vařeno pod zpětným chladičem. Roztok byl zakoncentrován za sníženého tlaku, zbytek převeden do 200 ml ethanolu, smísen s 5 g ethanolom navlhčeného Raneyova niklu a hydrogenován při pokojové teplotě a tlaku vodíku
40 3,0 – 6,0 MPa 10 dnů. Katalyzátor byl odsát, roztok zahuštěn za sníženého tlaku a chromatografován přes silikagel směsí toluen/dioxan/triethylamin v poměru 20/2/1. Po zakoncentrování odpovídajících frakcí eluátu se získá 2,15 g (38,4 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny jako oleje.

45 Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} - 3,7^\circ \text{C}$ ($c = 0,27$, ethanol).

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se získají analogicky se způsobem podle příkladu C1 následující sloučeniny:

50

C2. (+)-cis-1,2-diethoxy-4-[2-(1-fenylethyl)aminocyklohexyl]benzen

Z 2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexanonu a S-(-)-1-fenylethylaminu se získá v názvu uvedená
55 sloučenina jako olej.

Výtěžek: 64,6 % teorie.

Otáčivost: $[\alpha]_D^{20} + 7,1$ °C ($c = 0,56$, ethanol).

5 D1. 2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohexanon

10,2 g 2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohex-4-enonu v 600 ml tetrahydrofuranu bylo smíseno s 1,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, bylo přidáno 400 mg 10% palladiového uhlí a směs byla hydrogenována. Po odfiltrování katalyzátoru a zahuštění roztoku za sníženého tlaku byl zbytek chromatografován na silikagelu směsí petrolether/ethylacetát v poměru 2/1. Po zahuštění odpovídajících frakcí eluátu se získá 8,25 g (80,9 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny jako tuhnutího oleje.

15 E1. 2-(3,4-diethoxyfenyl)cyklohex-4-enon

15,0 g (+/-)-trans-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzenu bylo rozpuštěno v 375 ml ethanolu a bylo přikapáváno 42 ml 20% roztoku ethylátu sodného. Po 20 min míchání při pokojové teplotě byl roztok přikapáván do ledového roztoku 67,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 1,35 g močoviny ve 225 ml vody a 170 ml ethanolu. Roztok byl extrahován směsí voda/dichlormethan, organická fáze byla sušena síranem sodným a zakoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl chromatografován přes silikagel směsí petrolether/ethylacetát v poměru 2/1. Po zahuštění odpovídajících frakcí eluátu se získá 10,33 g (77,1 % teorie) v názvu uvedené sloučeniny jako oleje.

25

F1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzen

8,4 g (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzenu bylo rozpuštěno v 450 ml methanolu, byly přidány 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs byla hydrogenována po přidavku 500 mg Pd/C 10 %. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát zahuštěn. Teplota tání: 84 až 86,5 °C; Výtěžek kvantitativní.

30

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se analogicky s postupem v příkladu F1 získají následující sloučeniny:

35

F2. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzen

40 Olej; Výtěžek 96,5 % teorie.

F3. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohexyl)benzen

45 Olej; Výtěžek: 47,0 % teorie.

G1. (+/-)-cis-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

10,0 g (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzenu a 20,0 g hydroxidu draselného bylo rozpuštěno v 150 ml ethanolu a 35 ml dimethylformamidu. Potom byl přikapáván roztok 17,5 ml koncentrované kyseliny sírové v 60 ml ethanolu tak, aby nebyla překročena vnitřní teplota 4 °C. Po 1 hod míchání byl roztok přidán do 1 l ledové vody, sraženina byla odsáta, promyta vodou, sušena a surový produkt byl rekrystalizován z ethanolu. Teplota tání 82,5 až 84 °C; výtěžek 86 % teorie.

55

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se analogicky s postupem v příkladu G1 získají následující sloučeniny:

5

G2. (+/-)-cis-2-difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

Olej; Výtěžek kvantitativní.

10

G3. (+/-)-cis-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

Olej; Výtěžek: 96,5 % teorie.

15

G4. (+/-)-cis-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

Teplota tání: 66 až 67 °C; Výtěžek: 97,2 %.

20

G5. (+/-)-cis-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

Teplota tání: 96 až 97 °C; Výtěžek 95,8 % teorie.

25

H1. (+/-)-trans-1,2-dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

30

50,0 g 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyrenu a 1,0 g (9,1 mmol) hydrochinonu bylo suspendováno v 200 ml absolutního toluenu a při -70 °C bylo přidáno 55,0 g (1,02 mol) kapalného 1,3-buta-dienu. Směs byla míchána 6 dnů v autoklávu při 160 °C a potom ochlazena. Část rozpouštědla byla odstraněna v rotační odparce, vzniklá sraženina byla odsáta a rekrystalizována v ethanolu. Teplota tání: 113,5 až 115,5 °C; výtěžek 76,3 % teorie.

35

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se analogicky s postupem v příkladu H1 získají následující sloučeniny:

H2. (+/-)-trans-2-difluormethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

40

Teplota tání: 100 až 102 °C; Výtěžek 62,3 % teorie.

H3. (+/-)-trans-1,2-diethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

45

Teplota tání: 80 až 81,5 °C; Výtěžek 59,8 % teorie.

H4. (+/-)-trans-2-ethoxy-1-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

50

Teplota tání: 129 až 130 °C; Výtěžek: 75,7 % teorie.

H5. (+/-)-trans-1-ethoxy-2-methoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzen

55

Teplota tání: 70,5 až 72 °C; Výtěžek: 66,8 % teorie.

I1. 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyren

207,0 g 3,4-dimethoxybenzaldehydu, 100,0 g octanu amonného a 125 ml nitromethanu bylo zahříváno v 1,0 l ledové kyseliny octové 3–4 h k varu. Po ochlazení na ledové lázni byla sraženina odsáta, propláchnuta ledovou kyselinou octovou a promyta petroletherem a usušena. Teplota tání: 140 až 141 °C. Výtěžek: 179,0 g (68,5 % teorie).

Z dále popisovaných odpovídajících výchozích sloučenin se analogicky s postupem v příkladu I1 získají následující sloučeniny:

I2 3-difluormethoxy-4-methoxy- ω -nitrostyren

Teplota tání: 120 až 123 °C; Výtěžek 24,8 % teorie.

I3. 3,4-diethoxy- ω -nitrostyren

Teplota tání: 136 až 136,5 °C; Výtěžek: 76,2 % teorie.

I4. 3-ethoxy-4-methoxy- ω -nitrostyren

Teplota tání: 132 až 133 °C; Výtěžek: 70,3 % teorie.

I5. 4-ethoxy-3-methoxy- ω -nitrostyren

Teplota tání: 147 až 148,5 °C; Výtěžek: 68,6 % teorie.

J. 3-difluormethoxy-4-methoxybenzaldehyd

Do směsi 200 g izovanilinu, 6,7 g benzyltrimethylamoniumchloridu, 314 g 50 % hydroxidu sodného a 2 l dioxanu byl přiveden za silného míchání v průběhu 2 hod chlordinfluormethan. Potom byla směs rozdělena mezi ledovou vodu a ethylacetát, organická fáze byla oddělena, vodná fáze dvakrát rozmíchána s ethylacetátem, spojené organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým a zakoncentrovány ve vakuu. Pro odstranění nezreagovaného izovanilinu byl olej chromatografován na neutrálním silikagelu v toluenu. Po odpaření eluátu se získá 249 g 3-difluormethoxy-4-methoxybenzaldehydu jako oleje.

Biologická účinnost

Při výzkumu inhibice PDE IV na celulární úrovni má zvláštní význam aktivace zánětlivých buněk. Jako příklad je možno uvést tvorbu superoxidu neutrofilními granulocyty indukovanou FMPL (N-formy-methionyl-leucyl-fenyl-alanin), která může být měřena jako luminolem zesílená chemiluminiscence [Mc Phail L. C., Strum S. L., Leone P. A. a Sozzani S., The neutrophil respiratory burst mechanism. „Immunology Series“ 1992, 57, 47 – 76; ed. Coffey R. G. (Marcel Decker, Inc., New York–Basel–Hong Kong)].

Látky, které inhibují chemiluminiscenci a sekreci cytokinů a sekreci mediátorů zesilujících záněty u zánětlivých buněk, zvláště neutrofilních a eosinofilních granulocytů, T-lymfocytů, monocytů a makrofágů jsou ty látky, které inhibují PDE IV. Tento izoenzym ze skupiny

fosfodiesteráz je zastoupen zvláště v granulocytech. Jeho inhibice vede ke zvýšení intracelulární koncentrace cyklického AMP a tím k inhibici aktivace buněk. Inhibice PDE IV látkami podle vynálezu je tedy centrálním indikátorem pro potlačení zánětlivých procesů (Giembycz M. A., Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem. Pharmacol. 1992, 43, 2041 – 2051; Torphy T. J. a další, Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512 – 523; Schudt C. a další, Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. „New Drugs for Asthma Therapy“, 379 – 402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C. a další, Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 344, 682 – 690; Nielson C. P. a další, Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J. Allergy Clin. Immunol. 1990, 86, 801 – 808; Schade a další, The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9 – 14).

Inhibice aktivity PDE IV

Metodika

Test na aktivitu byl prováděn metodou Bauera a Schwabeho, která byla upravena pro mikrotitrační destičky (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193 – 198). Při testu probíhá v prvním kroku reakce PDE. Ve druhém kroku se štěpí vzniklý 5'-nukleotid působením 5'-nukleotidázy hadího jedu Crotalus Atrox na nenabitý nukleosid. Ve třetím kroku se nukleosid oddělí od zbylého nabitého substrátu na iontoměničových kolonách. Kolony se eluují 2 ml 30 mM mravenčanu amonného (pH 6,0) přímo do minizkumavek, do kterých se přidá ještě 2 ml scintilační kapaliny pro počítání.

Hodnoty inhibice způsobené sloučeninami podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce A, ve které čísla sloučenin odpovídají číslům příkladů.

Tabulka A

Inhibice aktivity PDE IV

Sloučenina	-log IC ₅₀
1	7,39
2	8,84
3	7,73
4	8,73
5	7,02
6	8,14
7	6,34
8	5,92
9	8,52
11	7,52
12	4,95
14	8,27
15	6,81
16	8,66
17	6,79
18	7,69
19	7,55
20	5,18

Průmyslová využitelnost

5 Sloučeniny podle vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti, a jsou proto vhodné pro průmyslové využití. Jako selektivní inhibitory fosfodiesterázy cyklických nukleotidů (PDE) (a to typu IV) jsou vhodné na jedné straně jako bronchiální léčiva (pro léčení obstrukcí dýchacích cest na základě jejich dilatujícího účinku, ale také účinku zvyšujícího dechovou frekvenci a stimulujícího dýchání) a pro potlačování erektilní dysfunkce na základě schopnosti rozšiřovat cévy, na druhé straně však především pro léčení onemocnění, zvláště zánětlivé povahy, např.

10 dýchacích cest (prevence astmatu), kůže, střeva, očí, centrálního nervového systému a kloubů, která jsou zprostředkována mediátory jako histamin, PAF (destičky aktivující faktor), deriváty kyseliny arachidonové jako jsou leukotrieny a prostaglandiny, cytokiny, interleukiny, chemokiny, alfa-, beta- a gama interferon, tumorový nekrozní faktor (TNF), nebo deriváty kyslíku

15 a proteázy. Při tom se sloučeniny podle vynálezu vyznačují nízkou toxicitou, dobrou enterální resorpcí (vysoká biologická dostupnost), vysokou terapeutickou šíří a chybějícími významnými vedlejšími účinky.

Na základě vlastností tlumících PDE mohou být sloučeniny podle vynálezu použity jako léčiva v humánní a veterinární medicíně, přičemž mohou být použity například pro léčení a prevenci následujících onemocnění: akutní a chronická (zvláště zánětlivá a alergeny indukovaná) onemocnění dýchacích cest různého původu (bronchitida, alergická bronchitida, bronchiální astma); dermatózy (především proliferativního, zánětlivého a alergického typu) jako např. lupénka, toxický a alergický kontaktní ekzém, atopický ekzém, seboroidní ekzém, lichen simplex, záněty po oslnění, svědění v genitoanální oblasti, alopecia areata, hypertrofní jizvy, diskoidní lupus erythematoses, folikulární a plošné pyodermie, endogenní a exogenní akné, akné rosacea a jiné proliferativní, zánětlivé a alergické kožní onemocnění; onemocnění, jejichž základem je zvýšené uvolňování TNF a leukotrienů, jako např. onemocnění z okruhu artritidy (revmatoidní artritida, revmatoidní spondylitida, osteoartritida a další artritické stavy), onemocnění imunitního systému (AIDS, roztroušená skleróza), projevy šoku (septický šok, šok způsobený endotoxiny, sepse způsobená gramnegativními bakteriemi, toxický šokový syndrom a ARDS (syndrom dechové nedostatečnosti dospělých)) a generalizované záněty v oblasti zažívacího traktu (Crohnova choroba a colitis ulcerosa); onemocnění, jejichž základem jsou alergické a/nebo chronické imunologické chybné reakce v oblasti horních dýchacích cest (konchů, nosu) a přilehlých oblastí (vedlejší dutiny nosní, oči) jako například alergická rýma/zánět vedlejších nosních dutin, chronická rýma/zánět vedlejších nosních dutin, alergická konjunktivitida a nosní polypy; ale také onemocnění srdce, která je možno léčit látkami tlumícími PDE, jako je například srdeční nedostatečnost, nebo onemocnění, která je možno léčit na základě relaxujícího účinku látek inhibujících PDE na tkáň, jako je např. erektilní dysfunkce nebo

40 ledvinové kolíky a kolíky močovodu spojené s ledvinovými kameny.

Dalším předmětem vynálezu je způsob léčení savců včetně lidí, trpících výše uvedenými onemocněními. Způsob se vyznačuje tím, že se nemocnému savci podává terapeuticky účinné a farmakologicky přijatelné množství jedné nebo více sloučenin podle vynálezu.

45 Dalším předmětem vynálezu jsou sloučeniny podle vynálezu pro použití při léčení a/nebo prevenci uvedených onemocnění.

Vynález se týká také použití sloučenin podle vynálezu pro výrobu farmaceutických prostředků, použitelných pro léčení a/nebo prevenci uvedených onemocnění.

50

Dále jsou předmětem vynálezu farmaceutické prostředky pro léčení a/nebo prevenci uvedených onemocnění, které obsahují jednu nebo více sloučenin podle vynálezu.

Farmaceutické prostředky se vyrábějí známými, v oboru běžnými způsoby. Jako farmaceutický prostředek se používají sloučeniny podle vynálezu (= účinné látky) buď jako takové, nebo s výhodou v kombinaci s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, například ve formě tablet, dražé, kapslí, čípků, náplastí, emulzí, suspenzí, gelů nebo roztoků, přičemž obsah účinné látky je s výhodou 0,1 až 95 %.

Odborníku v oboru bude na základě jeho znalostí zřejmé, které pomocné látky jsou pro formulaci požadovaných farmaceutických prostředků vhodné. Vedle rozpouštědel, gelujících látek, mast'ových základů a jiných nosičů účinných látek mohou být použity například antioxidanty, dispergující prostředky, emulgátory, konzervační prostředky, látky usnadňující rozpouštění nebo látky zvyšující pronikání do tkání.

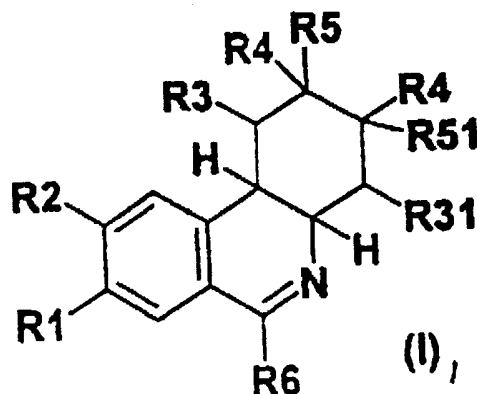
Pro léčení onemocnění respiračního traktu se sloučeniny podle vynálezu s výhodou podávají v inhalační formě. K tomu se tyto látky podávají buď přímo jako prášek (s výhodou v mikronizované formě) nebo pomocí rozprašovačů roztoků nebo suspenzí, které tyto látky obsahují. Co se týče prostředků a podávacích forem, je možno poukázat například na provedení evropského patentu 163 965.

Pro léčení dermatóz se sloučeniny podle vynálezu používají zvláště ve formě takových farmaceutických prostředků, které jsou vhodné pro místní použití. Pro výrobu farmaceutických prostředků se mísí sloučeniny podle vynálezu (= účinné látky) s vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami a dále se zpracovávají na vhodné farmaceutické prostředky. Jako vhodné farmaceutické prostředky je možno uvést například pudry, emulze, suspenze, spreje, oleje, masti, tukové masti, krémy, pasty, gely nebo roztoky.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se vyrábějí známým způsobem. Dávkování účinných látek se pohybuje v oblasti obvyklé pro látky inhibující PDE. Tak například obsahují formy pro místní podávání pro léčení dermatóz (jako např. masti) účinné látky v koncentraci 0,1 až 99 %. Dávka pro inhalační aplikaci je obvykle mezi 0,01 až 1 mg na jedno stříknutí. Obvyklá dávka pro systémovou terapii p.o. nebo i.v. je mezi 0,1 a 200 mg na podání.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fenanthridinové deriváty obecného vzorce I



kde

R1 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-4C-alkoxylovou skupinu,

R2 znamená hydroxy, 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-4C-alkoxylovou skupinu,

nebo kde

R1 a R2 spolu znamenají 1-2C-alkylendioxyskupinu,

R3 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R31 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

nebo kde

R3 a R31 spolu znamenají 1-4C-alkylenovou skupinu,

R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R5 znamená atom vodíku,

R51 znamená atom vodíku,

nebo kde

R5 a R51 spolu znamenají další vazbu,

R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, přičemž

R7 znamená COOR₇₁ nebo CON(R₇₂)R₇₃ a

R₇₁ znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a

R₇₂ a R₇₃ nezávisle na sobě znamenají atom vodíku, 1-7C-alkyl, 3-7C-cykloalkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl,

a soli těchto sloučenin.

2. Fenanthridinové deriváty vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-2C-alkoxylovou skupinu,

R2 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo 3-7C-cykloalkylmethoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně substituovanou 1-2C-alkoxylovou skupinu,

R3 znamená atom vodíku,

R31 znamená atom vodíku,

nebo kde

R3 a R31 znamenají spolu 1-2C-alkylenovou skupinu,

R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R5 znamená atom vodíku,

R51 znamená atom vodíku,

nebo kde

R5 a R51 znamenají spolu další vazbu,

R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7,

příčemž

R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a

5

R71 znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a
R72 a R73 znamenají nezávisle atom vodíku nebo 1-7C-alkyl,

a soli těchto sloučenin.

10

3. Fenanthridinové deriváty vzorce I podle nároku 1, ve kterých

R1 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně
substituovaný 1-2C-alkoxy,

15

R2 znamená 1-4C-alkoxy, 3-7C-cykloalkoxy nebo atomy fluoru úplně nebo částečně
substituovaný 1-2C-alkoxy,

R3 znamená atom vodíku,

20

R31 znamená atom vodíku,

nebo kde

R3 a R31 spolu znamenají 1-2C-alkylenovou skupinu,

25

R4 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R5 znamená atom vodíku,

R51 znamená atom vodíku,

nebo kde

30

R5 a R51 spolu znamenají další vazbu,

R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7,

příčemž

35

R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a

R71 znamená atom vodíku, 1-7C-alkyl nebo 3-7C-cykloalkylmethyl a
R72 a R73 znamenají nezávisle atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

40

a soli těchto sloučenin.

4. Fenanthridinové deriváty vzorce I podle nároku 1, ve kterých

45

R1 znamená methoxy, ethoxy nebo difluormethoxy,

R2 znamená methoxy, ethoxy nebo difluormethoxy,

R3 a R31 znamenají atom vodíku,

R4 znamená atom vodíku,

R5 a R51 znamenají atom vodíku,

50

R6 znamená fenylový zbytek substituovaný skupinou R7, kde

R7 znamená COOR71 nebo CON(R72)R73 a

R71 znamená atom vodíku nebo 1-4C-alkyl,

R72 znamená atom vodíku a

55

R73 znamená 1-4C-alkyl,

a soli těchto sloučenin.

5. Farmaceutický prostředek **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jeden nebo více fenanthridinových derivátů podle nároku 1 spolu s farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo nosiči.

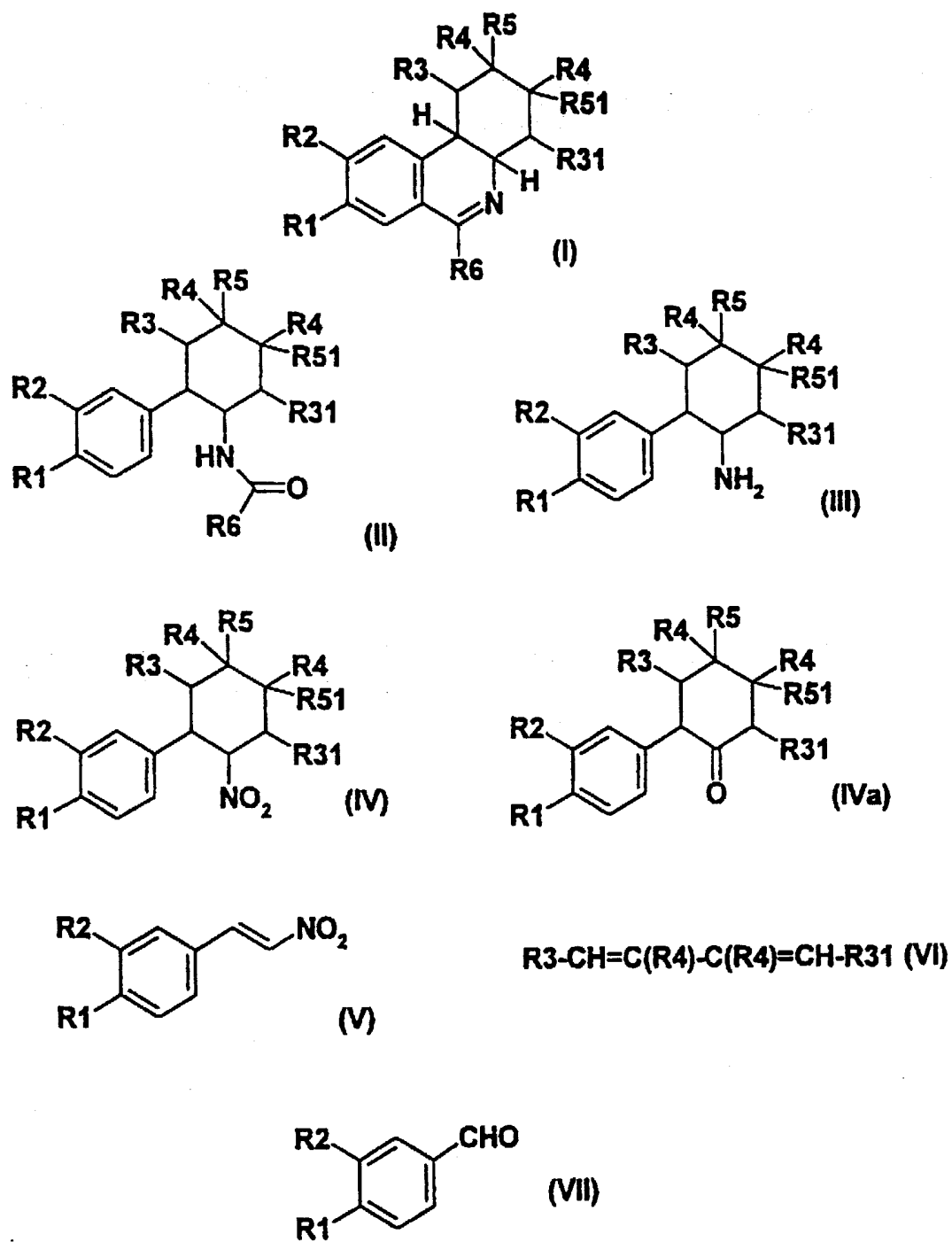
6. Použití fenanthridinových derivátů podle nároku 1 pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení onemocnění dýchacích cest.

10

1 výkres

OBR.1

Seznam vzorců



Konec dokumentu