



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207772
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/80

(22) Přihlášeno 19 02 79
(21) (PV 410-80)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 02 78
(878344) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 03 80

(45) Vydáno 15 03 84

(72)

Autor vynálezu

DAY WILLIAM ALLEN a LAVAGNINO EDWARD RALPH,
INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy 9-aminodibenzopyranů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 1-hydroxy-3-substituovaných tetrahydro- a hexahydro-dibenzo[b,d]pyranů s aminoskupinou nebo aminoderivátem v poloze 9, které jsou použitelné jako analgetické prostředky, jako antidepresanty, jako prostředky proti úzkosti, jako hypotenzivní prostředky a jako meziprodukty. Z těchto 9-aminoderivátů se připravují farmaceutické přípravky, které se používají pro léčení hypertenze.

Řada sloučenin dibenzopyranu byla v nedávné době nalezena jako použitelná pro léčení deprese, bolesti a stavů úzkosti. USA patenty č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603 popisují různé hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-ony, které jsou použitelné výše uvedeným způsobem. Zejména velká pozornost je zaměřena na dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, nyní nazývaný nabilon.

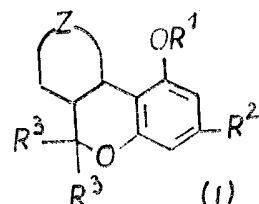
Některé modifikace známých sloučenin dibenzopyranu byly provedeny tak, aby se našly nové sloučeniny se zvýšenou farmakologickou použitelností nebo s celkem novým použitím. Pouze několik takových modifikací zahrnuje do dibenzopyranové molekuly atom dusíku.

USA patent č. 3 886 184 popisuje určité 1-amino-3-alkyl-9-alkyldibenzo[b,d]pyrany.

2

USA patent č. 3 676 462 nárokuje řadu 1-aminoalkyl- a 3-aminoalkyldibenzo[b,d]pyranů. Obdobně byl zaveden atom dusíku do kruhu C určitých dibenzo[b,d]pyranů. USA patent č. 3 878 219 nárokuje dibenzo[b,d]pyrany, které mají atom dusíku v poloze 9. USA patent č. 3 888 946 nárokuje obdobně dusík obsahující heterocykly, ve kterých kruh C je pětičlenný místo šestičlenného.

Vynález se týká způsobu přípravy dibenzo[b,d]pyranů obecného vzorce I,



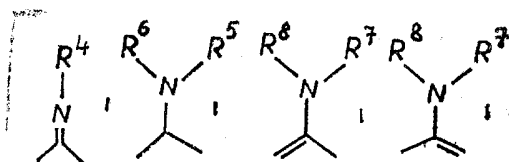
kde

R¹ je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

R² je alkyl s 5 až 10 atomy uhlíku,

R³ je atom vodíku nebo methyl a

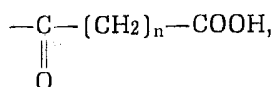
Z je substituent vybraný ze skupiny zahrnující



kde

R^4 je hydroxyl,

R^5 je atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{CH}_2(\text{alkinyl})$, kde alkinyl obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, alkanoylskupina s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, fenylalkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{alkanoyl}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině nebo skupina



kde

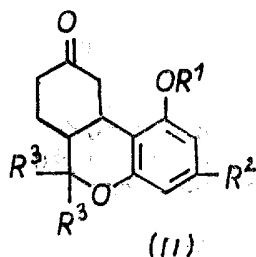
n je 2, 3 nebo 4,

R^6 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{CH}_2(\text{alkinyl})$, kde alkinyl obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku nebo

R^5 a R^6 dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvoří heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidin a morfolin,

R^7 je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku,

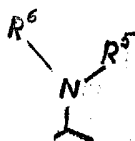
R^8 je alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí s kyselinami a kvartérních amoniových solí, který se vyznačuje tím, že sloučenina obecného vzorce II



kde

R^1 je atom vodíku a

R^2 a R^3 mají význam uvedený výše, se nechá reagovat s aminačním činidlem za redukčních podmínek a získá se sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce VI



R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2 (alkinyl) s 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylu, fenylalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu nebo

$-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, kde n je 2, 3 nebo 4,

R^6 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, $\text{CH}_2(\text{alkinyl})$ s 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylu, nebo

R^5 a R^6 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidin a morfolin a případně se sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce VI,

R^5 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ a

R^6 je atom vodíku, nechá reagovat s acylačním činidlem a získá se sloučenina obecného vzorce I,

kde

Z je skupina obecného vzorce VI,

R^5 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{alkanoyl}$ s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině a

R^6 je alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku, a případně se nechá takto připravená sloučenina reagovat se silnou bází a získá se sloučenina vzorce VI,

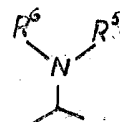
R^5 je $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ a

R^6 je alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku, případně se izolují optické isomery a epimery sloučeniny obecného vzorce I a izolují se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze nebo její netoxické farmaceuticky vhodné soli s kyselinou nebo kvartérní amoniové soli.

Výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde

R^1 je atom vodíku a

Z je skupina obecného vzorce



kde

R^5 je atom vodíku a

R^6 je alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku.

Vynález se také týká farmaceutických přípravků obsahujících jednu nebo více biologicky aktivních sloučenin výše uvedeného obecného vzorce v kombinaci s vhodným farmaceutickým nosičem, ředidlem nebo přísadou. Farmaceutické přípravky se sloučeninami podle vynálezu jsou zejména vhodné pro léčení savců s hypertenzí. Přípravky se také mohou použít pro léčení stavů úzkosti, deprese a podobných nesrovnalostí centrálního nervového systému. Přípravky se také mohou použít pro léčení glaukomu.

Sloučeniny podle vynálezu se používají pro léčení hypertenze tak, že se savcům s hypertenzí aplikuje množství dostatečné pro

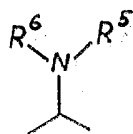
snížení krevního tlaku hypotenzivně aktivní sloučeniny výše uvedeného vzorce.

Výhodnou metodou pro léčení je aplikace dávky účinné pro snížení krevního tlaku sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde R^6 a R^7 jsou alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, zejména alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku.

Ve výše uvedeném vzorci reprezentujícím 9-aminodibenzo[b,d]pyrany připravené podle vynálezu je R^1 atom vodíku a alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku. Výraz „alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku“ zde znamená acylové zbytky karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku. Příklady těchto alkanoylskupin s 1 až 4 atomy uhlíku jsou formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl a isobutyryl.

R^2 je definováno jako alkyl s 5 až 10 atomy uhlíku. Tyto výrazy mají význam jim přiřazovaný v chemické literatuře týkající se dibenzopyranů. Příklady alkylů s 5 až 10 atomy uhlíku jsou jak nerozvětvené tak rozvětvené řetězce alkylskupin jako je n-pentyl, n-heptyl, 1,1-dimethylheptyl, 1,2-dimethylheptyl, 1-ethyl-oktyl, 1,1-dimethyloktyl, 1,2,3-trimethylheptyl, 1-propylhexyl, isooktyl, n-decyl apod.

Výraz Z je obdobně definován jako skupina vzorce



kde R^5 a R^6 jsou alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl a n-butyl.

Příklady CH_2 (alkynyl) skupiny jsou substituenty, jako je 2-propinyl, 2-butinyl a 1-methyl-2-propinyl.

Skupiny R^5 a R^6 jsou dále definovány jako alkanoyly s 1 až 7 atomy uhlíku. Tato definice se týká acylových zbytků karboxylových kyselin s 1 až 7 atomy uhlíku. Tyto skupiny mohou být nerozvětvené nebo rozvětvené řetězce acylskupin. Typickými příklady těchto skupin jsou formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, pentanoyl, isohexanoyl, 3-ethylpentanoyl, 2-methylhexanoyl, 1,2-dimethylpentanoyl apod.

Výhodnými alkanoylskupinami jsou alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku. R^5 také zahrnuje fenylalkylskupiny s 1 až 2 atomy uhlíku, jako je benzyl a 2-fenylethyl, jakož i fenylalkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku, jako je benzoyl a fenylacetyl. R^5 může být dále skupina vzorce $-(CH_2)_n-OH$, kde n je 2, 3 nebo 4. Tyto skupiny zahrnují 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl a 4-hydroxybutylskupiny. Hydroxyskupina v těchto substituentech může být acylovaná alkanoylskupinou s 1 až 2 atomy

uhlíku a získají se tak substituenty jako je acetoxymethyl apod. Jestliže R^5 je definováno jako skupina $-CO(CH_2)_nCOOH$, pak tyto skupiny zahrnují 3-(hydroxykarbonyl)propionyl, 4-(hydroxykarbonyl)butyryl a 5-(hydroxykarbonyl)pentanoyl.

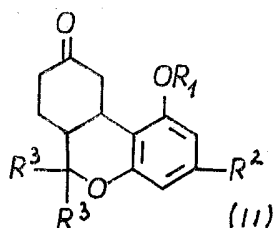
Mnohé z těchto sloučenin podle vynálezu jsou aminy, které jsou bazické a snadno tvoří soli s kyselinami a kvartérní amoniové soli. Například 9-amino-, 9-alkylamino- nebo 9-dialkylaminodibenzo[b,d]pyran podle vynálezu může existovat ve formě báze nebo alternativně jako sůl. Netoxické farmaceuticky vhodné soli podle vynálezu jsou solemi, které nepřidávají toxicitu základnímu aminu a tyto soli se mohou použít farmaceuticky stejným způsobem jako volné báze. Soli s kyselinami podle vynálezu se připravují standardními postupy, jako je reakce bazického aminu s organickou nebo anorganickou kyselinou.

Kyseliny běžně používané pro tvorbu netoxických farmaceuticky vhodných solí jsou minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, jakož i kyselina sulfamová, kyselina dusičná a kyselina dusitá. Použitelnými organickými kyselinami jsou kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina mléčná, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina benzoová, kyselina methansulfonová, kyselina adipová apod.

Obdobně bazické aminy podle vynálezu jsou terciárními aminy, které snadno tvoří kvartérní amoniové soli, které jsou také farmaceuticky akceptovatelné. Tyto terciární aminy se kvarternizují reakcí s alkylačním činidlem, jako je methyljodid, ethylbromid, n-butylochlorid, isopropyljodid, allylbromid, dimethylsulfát apod. Rozumí se, že soli sloučenin jako jsou amidy a oximy se normálně netvoří, protože dusíkový atom není dostatečně bazický a kvartérní amoniové soli se vytvářejí pouze, jestliže jak R^5 tak R^6 ve výše uvedeném vzorci jsou skupiny jako je alkyl, alkenyl, fenylalkyl apod.

9-aminodibenzo[b,d]pyrany připravené podle vynálezu se mohou připravit kteroukoli z výše uvedených metod. Běžně se nejprve připraví derivát oximu, který se pak redukuje a získá se N-nesubstituovaný derivát 9-aminodibenzipyrany, který se pak dále převede na odpovídající derivát běžným způsobem, jako je alkylace nebo acylace. Výchozí materiály používané při syntéze oximů jsou hydroxylaminy a alkoxyaminy, jako je methoxyamin a derivát 9-ketodibenzo[b,d]pyranu.

Tyto dibenzo[b,d]pyran-9-onové výchozí materiály jsou reprezentovány obecným vzorcem II



kde R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše. Sloučeniny vzorce II, které se s výhodou používají při přípravě oximů podle vynálezu jsou sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde R^1 je atom vodíku.

Tyto sloučeniny zahrnují následující seznam reprezentativních výchozích materiálů:

1-hydroxy-3-n-pentyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-oktyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-(1,2-dimethylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-(1,2-dimethyl-1-heptenyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-(1-ethylhexyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]-pyran-9-on,

1-hydroxy-3-(1,2,3-trimethyl-2-pentyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on a příbuzné sloučeniny.

Protože ketony vzorce II jsou dibenzo[b,d]-pyrany, které jsou úplně nasycené v C kruhu, existují stereochemické isomery na atomech uhlíku 6a a 10a. Přesněji výchozí ketony a odpovídající 9-aminodibenzo[b,d]pyrany vzorce I mohou existovat jako 6a, 10a-cis-isomery a 6a,10a-trans-isomery. Každý z těchto isomerů tvoří racemický nebo dl-pár. Například 6a,10a-cis derivát může mít jak 6a-vodíkový atom, tak 10a-vodíkový atom orientovaný nad rovinu kruhu nebo alternativně oba atomy vodíku mohou být orientovány pod rovinu kruhu. Tyto dva isomery mohou tvořit cis-dl-racemickou směs. Obdobně 6a,10a-trans isomer může být sloučeninou, ve které 6a-vodíkový atom může být nad rovinou kruhu, zatímco 10a-vodíkový atom může být orientován pod rovinu nebo alternativně 6a-vodíkový atom může být

orientován pod rovinou kruhu a 10a-vodíkový atom může být orientován nad rovinu. Znovu tyto dva isomery tvoří trans-dl-pár. Normálně příprava sloučenin podle vynálezu použitím racemické směsi jak 6a,10a-cis-hexahydrodibenzo[b,d]pyranonu, to je dl-cis-isomeru nebo alternativně racemické směsi 6a,10a-trans-isomeru, to je dl-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyranonu.

Rozumí se však, že sloučeniny podle vynálezu se mohou také připravit z opticky aktivních d- nebo l-cis-ketonů nebo d- nebo l-trans-ketonů a získá se odpovídající 9-aminodibenzo[b,d]pyran se stejnou stereochemií jako má výchozí keton.

Protože všechny individuální stereochemické isomery v polohách 6a a 10a, vykazují použitelnou farmakologickou aktivitu, je často výhodné používat jako výchozí materiál směs dl-cis- a dl-transhexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů. Zejména je výhodné používat tyto racemické směsi protože jsou snadno dostupné synteticky.

Příklady těchto výhodných materiálů jsou:

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,2-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on,

dl-trans-1-hydroxy-3-(n-oktyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on,

dl-cis-1-hydroxy-3-(n-decyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on a

dl-cis-1-hydroxy-3-(1,2-dimethylhexyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

Různé dibenzopyranonové výchozí materiály vzorce II jsou sloučeniny známé nebo snadno připravitelné známými metodami. Např. velký počet dl-cis a dl-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů je popsán v USA patentech č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603. Příprava dl-cis- a dl-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onů je dále popsána v USA patentech č. 3 507 885 a 3 636 058. Syntéza různých výchozích materiálů použitelných při přípravě sloučenin podle vynálezu je dále popsána v práci Archer a j. „Cannabinoids. 3. Synthetic Approaches to 9-Ketocannabinoids. Total Synthesis of Nabilone“, J. Org. Chem. **42**, č. 13, str. 2277 až 2284 (1977).

Metodou pro přípravu 9-alkylamino- nebo dialkylaminohexahydrodibenzo[b,d]pyranů podle vynálezu je reduktivní alkylace ketonu, to je reakce hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-onu s primárním nebo sekundárním aminem v přítomnosti redukčního činidla. Běžně používané aminy zahrnují methylamin, diethylamin, 2-propenylamin, pyrrolidin, piperidin, morfolin, 3-butylamin, N-

-methyl-3-butenylamin, 3-hydroxypropylamin, benzylamin, N-methyl-2-fenylethylamin, N-isopropylisobutylamin, dimethylamin apod.

Reakce se obecně provádí smísením přibližně ekvimolárních množství dibenzopyran-9-onu a aminu v rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol. Jako redukční činidlo se používá vodík a vhodný katalyzátor, například borohydrid sodný nebo kyanoborohydrid sodný, aby tak došlo k úplné redukci jako meziprodukt vzniklého iminu. Připraví se tak odpovídající alkyl- nebo dialkylaminodibenzopyran podle vynálezu. Tato reduktivní alkylation se provádí při teplotě od 10 do 50 °C a normálně je u konce během 12 až 72 hodin. Amin připravený jako produkt reakce se izoluje ve formě volné báze nebo alternativně jako sůl s kyselinou. Další čištění se provádí chromatografií nebo krystalizací.

Jak bylo uvedeno výše, primární 9-amino-hexahydrodibenzo[b,d]pyrany se mohou acylovat kterýmkoli z acylačních činidel a připraví se tak různé 9-amidoderiváty podle vynálezu včetně sloučenin výše uvedeného vzorce, kde R⁵ je alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku. Reakce 9-aminodibenzopyranu s acylačním činidlem se provádí za relativně mírných podmínek a připraví se tak 9-amido-hexahydrobenzo[b,d]pyran (R⁵ je alkanoyl a R⁶ je atom vodíku). Tyto „relativně mírné podmínky“ zahrnují použití acylačního činidla a 9-aminodibenzopyranu v přibližně ekvimolárních množstvích při teplotě 0 až 50 °C.

Při reakci se používají báze, jako je triethylamin nebo pyridin pro vázání kyseliny. Běžně používané acylační činidla zahrnují halogenidy, azidy, anhydridy včetně smíšených anhydridů a cyklických anhydridů, jako je sukcinylanhydrid, anhydrid glutarové kyseliny a anhydrid adipové kyseliny, odvozené od alkanové kyseliny s 1 až 7 atomy uhlíku a fenylalkanové kyseliny s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části.

Použitím těchto cyklických anhydridů se připraví amidy podle vynálezu, kde acylskupina má vzorec $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$. Výhodná acylační činidla zahrnují halogenidy kyselin a anhydridy kyselin. Příklady těchto reakčních činidel jsou acetylchlorid, anhydrid kyseliny propionové, anhydrid kyseliny mravenčí, benzoylchlorid, fenylacetylchlorid, heptanoyljodid, anhydrid kyseliny jantarové a isobutyrylanhydrid.

Acylace se může provádět v jakémkoli organickém rozpouštědle včetně alkoholů, jako je methanol, ethanol, v halogenovaných uhlovodících jako je dichlormethan a 1,2-dibromethan, etherech jako je diisopropylether, diethylether a tetrahydrofuran, jakož i v aromatických rozpouštědlech jako je benzen a toluen.

Za „relativně mírných podmínek“ se monoacylace, běžně dokončí během asi 4 až 72 hodin a získá se 9-acylamino-hexahydrodibenzopyran. Například reakcí dl-cis-1-hydroxy-3-n-oktyl-9-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu s asi jedním ekvivalentem isobutylchloridu v benzenu v přítomnosti asi jednoho ekvivalentu báze, jako je pyridin při teplotě 25 °C po dobu 4 hodin se provede monoacylace za vzniku dl-cis-1-hydroxy-3-n-oktyl-9-isobutyrylamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu.

Produkt 9-acylamino-dibenzo[b,d]pyran se snadno izoluje jednoduše zředěním reakční směsi vodou a pak extrakcí produktu do vhodného s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako je diethylether, chloroform, dichlormethan apod. Odstraněním rozpouštědla z extraktů, například odpařením za sníženého tlaku se získá odpovídající 9-acylamino-dibenzo[b,d]pyran, který se pak dále čistí běžnými metodami jako je chromatografie a krystalizace.

9-acylamino-dibenzopyrany, kde acylskupina má vzorec $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ jsou použitelné jako meziprodukty a jako farmakologicky účinné látky. Převedení těchto sloučenin na halogenidy kyselin a reakce těchto halogenidů kyselin se silnou bází jako je hydrid sodný vede k cyklizaci na sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde R⁵ a R⁶ tvoří heterocyklický kruh, jako je 2,5-dioxopyrrolidin a 2,6-dioxopiperidin.

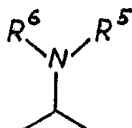
Kteroukoli z výše zmíněných acylačních reakcí se rozumí, že acylace může dále probíhat i na 1-hydroxyskupině dibenzopyranu, a získá se různé množství 1-acyloxy-9-acylamino-dibenzo[b,d]pyranu v závislosti na přebytku použitého acylačního činidla, reakční teplotě, délce reakce apod.

Případně se tento 1,9-diacylovaný derivát může oddělit z 9-acylamino-derivátu metodami, jako je chromatografie nebo alternativně 1,9-diacylovaný derivát se může nechat reagovat s mírnou bází, jako je hydrogenuhličitan sodný a provést se tak úplná hydrolýza 1-acyloxy skupiny a připraví výlučně 9-acylamino-dibenzo[b,d]pyran. Jak již bylo uvedeno, chránění 1-hydroxyskupiny před chemickou modifikací brání nežádoucím vedlejším reakcím v tomto místě.

Jak již bylo uvedeno 9-amino- a 9-acylamino-hexahydrodibenzo[b,d]pyrany připravené podle vynálezu se mohou alkylovat normálními alkylačními reakcemi a připraví se 9-alkylamino- a 9-N-alkylacylamino-hexahydrodibenzo[b,d]pyrany. Alkylaminoderiváty se mohou dále alkylovat za vzniku odpovídajících 9-dialkylaminoderivátů. Alternativně metodou přípravy 9-alkylamino- a 9-dialkylamino-hexahydrodibenzo[b,d]pyranů je redukce 9-acylamino- nebo 9-diacylamino-hexahydrodibenzo[b,d]pyranu.

Jak je odborníkům známo, sloučeniny podle vynálezu, které jsou plně nasycené v kruhu C a které nemají exocyklické dvojné vazby, to je sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde

Z je skupina vzorce



mohou existovat ve formě epimerů. Například jestliže se oxim podle vynálezu plně redukuje a připraví se 9-amino-hexahydrodibenzo[b,d]pyran, je tato sloučenina směsí 9 α -amino- a 9 β -aminoderivátu. Oddělení epimerické směsi se může provádět případně frakční krystalizací, chromatografií na kolo-ně, plynovou chromatografií, vysokotlakou kapalinovou chromatografií a podobnými metodami. Obecně se může použít kterákoli separace isomerů, kterou se získají konečné produkty. Například, je žádoucí připravit opticky aktivní amidy, jako je d- nebo l-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9 α - nebo -9 β -acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran, připraví se nejprve oxim odpovídajícího opticky aktivního d- nebo l-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu. Oxim se pak plně redukuje a získá se epimer-ní směs d- nebo l-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyra-nu. Epimerní aminy se pak acylují, napřík-lad reakcí s acetanhydridem a připraví se epimer-ní směs odpovídajících acetamidů. Od-dělením takto vzniklých acetamidů se při-praví opticky aktivní d- nebo l-trans-1-hyd-roxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9 α -(a 9 β)-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyrany. Tyto opticky aktiv-ní sloučeniny se s výhodou pojmenovávají běžně přijatými pravidly nomenklatury pro absolutní stereochemickou konfiguraci za použití R a S terminologie, jak bylo navrže-no v práci Fletcher aj. v Nomenclature of Organic Compounds, Advances In Chemist-ry Series, 126, American Chemical Society, 1974. Podle této nomenklatury se typická opticky aktivní sloučenina podle vynálezu nazývá 6aR,9R,10aR,-6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-acet-amido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo-[b,d]pyran. Pro zjednodušení se pro slouče-niny dále uváděné nepoužívá tato nomenkla-tura, ale rozumí se, že vynález zahrnuje ty-to opticky aktivní isomery a racemické smě-si.

Deriváty 9-aminodibenzo[b,d]pyranu po-dle předloženého vynálezu, definované výše uvedeným obecným vzorcem jsou nové che-mické sloučeniny, které mají cennou farma-kologickou aktivitu a mnohé z nich jsou po-užitelné jako meziprodukty při syntéze far-makologicky aktivních sloučenin. Dalším ry-sem vynálezu jsou proto farmakologické pří-pravky obsahující alespoň jednu biologicky aktivní sloučeninu ve spojení s jedním nebo více vhodných ředidel, nosičů nebo přísad.

Do těchto farmakologických přípravků se sloučeninami podle vynálezu se mohou při-dávat další farmakologicky aktivní prostřed-ky. Zejména výhodné farmakologické pří-pravky podle vynálezu jsou použitelné pro lé-čení hypertenze. Zejména výhodné jsou ty, které jako aktivní složku obsahují 9-amino-derivát podle vynálezu.

Přípravky podle vynálezu se upravují na formy vhodné pro příslušný druh aplikace. Pro orální aplikaci se sloučenina podle vy-nálezu smísí s nosičem a ředidlem, jako je dextróza, laktóza, manitol, kakaové máslo, ethyllaktát, methylcelulóza, křemičitan vá-penatý, bramborový škrob, mikrokrytalická celulóza, polyvinylpyrrolidon, benzoát dra-selný a podobné přísady. Tyto přípravky se mohou upravit na tablety nebo želatinové kapsle. Směsi se mohou alternativně rozpus-tit v kapalinách jako je 10% vodný roztok glukosy, isotonický roztok chloridu sodného, sterilní voda apod. a mohou se aplikovat in-travenosně nebo injekčně. Tyto roztoky se mohou případně lyofilizovat a skladovat ve sterilních ampulích pro rekonstituci přidá-ním sterilní vody.

Zejména výhodná formulace použitelná pro léčení hypertenze u lidí zahrnuje slouče-ninu jako je dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dime-thylheptyl)-6,6-dimethyl-9-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran v množství od 0,01 mg do asi 1,0 mg v kombi-naci s nosičem, jako je sacharóza nebo škrob v množství asi 500 mg. Tyto přípravky se mohou upravit na tablety, které se mohou aplikovat jedincům s vysokým tlakem v množství od 1 do 4 tablet za den.

Jak již bylo uvedeno, mají sloučeniny po-dle vynálezu různé použití. Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu vykazují aktivitu v jednom nebo více standardních testů a vy-kazují analgetický účinek, účinek proti glau-komu, antidepresivní účinek a účinek proti úzkosti, jakož i hypotenzivní účinek. Neúčín-nějšími sloučeninami jsou 9-aminoderiváty (například R⁸ a R⁷ ve výše uvedených vzor-cích jsou alkanoyly) i když ostatní slouče-niny podle vynálezu jsou také použitelné far-makologicky. Například dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-hydroxyimino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran vykazuje ED₅₀ 2 mg/kg v testu analgetické aktivity při aplikaci pod-kožně. Obdobně dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-hydroxy-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-diben-zo[b,d]pyran vykazuje u myši minimální ú-činnou dávku (MED) pouze 5,0 mg/kg. Navíc při testu se zraněnými krysami dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dime-thyl-9-(N-ethyl)acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran vykazuje MED 10,0 mg/kg. Při testu snižování krevní-ho tlaku u psů dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-di-methylheptyl)-6,6-dimethyl-9-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]-

pyran vykazuje při aplikaci intravenosně MED 0,5 µg/kg.

Jak je patrné z výše uvedené diskuse o biologické aktivitě, je mnoho ze sloučenin podle vynálezu použitelných pro léčení hypertenze, stavu úzkosti, deprese, bolestí, glaukomu a příbuzných nemocí. Sloučeniny se tak mohou používat pro léčení živočichů a lidí s těmito obtížemi. Vynález se také týká metody léčení hypertenze u savců, která se vyznačuje tím, že se aplikuje účinná dávka hypotenzivně účinné látky podle vynálezu jedinci s hypertensí a potřebou léčení vyvolané nebo vyvíjející se hypertenze. Zejména výhodnou metodou pro léčení hypertenze podle vynálezu aplikace sloučeniny podle vynálezu, která má amidoskupinu v poloze 9 (to je R⁵ je alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku).

Hypotenzivně účinné sloučeniny podle vynálezu se mohou aplikovat jakýmkoli způsobem včetně orálního, podkožního, intramuskulárního a intravenosního.

Typické dávky použitelné pro léčení lidí jsou různé a závisí na příslušném stavu, který má být léčen a na velikosti a věku pacienta. Běžně se pohybují v rozmezí od 0,001 do asi 20 mg celkové denní dávky na pacienta. Výhodné denní dávky používané pro léčení hypertenze se například pohybují od 0,1 do 10 mg na osobu. Typické léčení hypertenze zahrnuje například aplikaci 5 mg/d dl-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-9-(2,6-dioxopiperidino)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu. Výhodné léčení zahrnuje aplikaci asi 2 mg za den dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu.

Příprava 9-amino-dibenzopyranů podle vynálezu je blíže popsána v následujících příkladech. Rozumí se, že příklady jsou formulovány pouze pro objasnění vynálezu a metody běžně používané při jejich přípravě žádným způsobem neomezují vynález na určité sloučeniny a určité popsané metody.

Příklad 1

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-dimethylamino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran

Roztok 1,48 g dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu v 50 mililitrech methanolu obsahující 3,24 g dimethylaminohydrochloridu, 3,03 g triethylaminu a 378 mg kyanohydridu sodného se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí odpařením rozpouštědla a odparek se rozpustí 50 ml diethyletheru. Etherický roztok se promyje 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 10% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a znovu vodou. Roztok se vysuší a rozpouštědlo se

odpaří za sníženého tlaku a získá se olejovitý odparek. Ten se pak rozpustí v 50 ml hexanu a zředí 1,0 ml 6,5 N methanolickeho roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá vysrážená pevná látka sestává z 1,67 g dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethylamino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochloridu.

Pro C₂₆H₄₁NO₂Cl

vypočteno:

71,28 % C, 10,12 % H, 3,20 % N,
8,09 % Cl,

nalezeno:

70,60 % C, 9,78 % H, 2,98 % N,
7,62 % Cl.

m/e: vypočteno: 401, nalezeno: 401.

Příklady 2 až 5

Obecným postupem popsaným v příkladu 1 se dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-on nechá reagovat s příslušným aminem a získají se následující sloučeniny:

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-isopropylamino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochlorid.

Pro C₂₇H₄₆NO₂Cl

vypočteno:

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

nalezeno:

71,44 % C, 10,00 % H, 3,28 % N,
7,54 % Cl.

m/e: vypočteno 415, nalezeno 415.

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(2-propionyl)-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran.

Pro C₂₇H₄₁NO₂

vypočteno:

78,78 % C, 10,04 % H, 3,40 % N,

nalezeno:

78,55 % C, 9,83 % H, 3,39 % N.

m/e: vypočteno 411, nalezeno 411.

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-N-methyl-N-(2-propinyl)amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochlorid.

Pro $C_{26}H_{44}NO_2Cl$

vypočteno:

72,78 % C, 9,60 % H, 3,03 % N,
7,67 % Cl.

nalezeno:

71,01 % C, 9,54 % H, 2,52 % N,
7,13 % Cl.

m/e: vypočteno 425, nalezeno 425.

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-benzylamino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran.

Pro $C_{31}H_{45}NO_2$

vypočteno:

80,30 % C, 9,78 % H, 3,01 % N,

nalezeno:

80,31 % C, 9,86 % H, 3,01 % N.

m/e: vypočteno 463, nalezeno 463.

Příklad 6

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(2-hydroxyethyl)amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran

K roztoku 1,48 g dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu v 50 ml methanolu se přidá v jedné dávce 2,44 g ethanolaminu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut a pak se zředí roztokem 1,5 ml 6,5 N kyseliny chlorovodíkové v 10 ml methanolu. Kyselá směs se míchá 15 minut a pak se přidá 378 mg kyanoborohydridu sodného. Reakční směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá gumovitý produkt. Surový produkt se rozpustí v 100 ml diethyletheru, promyje se 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem chloridu sodného a 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Etherická fáze se vysuší, rozpouštědlo se odpaří a získá se bílá pěna. Pěna se rozpustí v 50 ml hexanu, ke kterému se přidá 1,0 ml 6,5 N methanolické kyseliny chlorovodíkové. Krystalická pevná látka se odfiltruje a identifikuje jako 1,82 g dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(2-hydroxyethyl)amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochloridu.

Pro $C_{26}H_{44}NO_3Cl$

vypočteno:

68,77 % C, 9,77 % H, 3,08 % N,
7,81 % Cl.

nalezeno:

68,48 % C, 9,58 % H, 3,25 % N,
7,51 % Cl.

m/e: vypočteno 417, nalezeno 417.

Příklad 7

dl-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-piperidino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran

Obečným postupem popsaným v příkladu 6 se 744 mg dl-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu nechá reagovat s 1,7 g piperidinu a vytvoří se odpovídající imin, který se pak redukuje reakcí s 190 mg kyanoborohydridu sodného a 0,75 mililitrů 6,5 N kyseliny chlorovodíkové. Normálním zpracováním reakční směsi se získá produkt ve formě oleje, který se pak nechá reagovat s methanolickou kyselinou chlorovodíkovou a získá se 689 mg krystalického dl-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-piperidino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochloridu.

Pro $C_{29}H_{48}NO_2Cl$

vypočteno:

72,85 % C, 10,12 % H, 2,93 % N,
7,41 % Cl.

nalezeno:

72,70 % C, 10,12 % H, 3,14 % N,
7,16 % Cl.

m/e: vypočteno 441, nalezeno 441.

Příklad 8

Postup podle příkladu 6 se opakuje za použití morfolinu. Normálním zpracováním se získá olejovitý produkt. Olej se nechá reagovat s kyselinou chlorovodíkovou v methanolu a získá se 615 mg dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-morfolino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranhydrochloridu.

Pro $C_{28}H_{46}NO_3Cl$

vypočteno:

70,04 % C, 9,66 % H, 2,42 % N,
7,38 % Cl.

nalezeno:

69,79 % C, 9,40 % H, 3,04 % N,
7,15 % Cl.

m/e: vypočteno 443, nalezeno 443.

Příklad 9

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-N-(2-propin-1-yl)acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]-pyran

K míchanému roztoku 500 mg dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(2-propin-1-yl)-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu v 25 ml methanolu obsahujícího 1,5 ml triethylaminu se během 5 minut přikape 1,5 ml acetanhydridu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá 2 dny při 25 °C. Reakční rozpouštědlo se pak odpaří a takto vzniklý olej se rozpustí v diethyletheru a promyje vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného. Etherický roztok se vysuší a odpařením rozpouštědla se získá 500 mg produktu ve formě oleje. Olej se čistí chromatografií na 25 g silikagelu [Woelm, aktivita I] elucí diethyletherem. Příslušné frakce se spojí, zahustí ve vakuu k suchu a získá se 430 mg dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-N-(2-propin-1-yl)-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu.

Pro $C_{29}H_{44}NO_3$

vypočteno:

76,50 % C, 9,40 % H, 3,19 % N,

nalezeno:

75,60 % C, 9,18 % H, 3,28 % N.

m/e: vypočteno 453, nalezeno 453.

Příklad 10

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(N,N-dimethyl-N-propargyl)amonium-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]-pyranbromid

Roztok 600 mg dl-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-dimethyl-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu v 25 ml ethanolu obsahujícího 1,5 ml propargylbromidu se míchá a zahřívá k varu 48 hodin. Reakční směs se pak chladí na teplotu místnosti a zahustí ve vakuu na objem 5 ml. Směs se zředí diethyletherem a hexanem a produkt se vysráží. Sraženina se odfiltruje a získá se 625 mg -6,6-dimethyl-9-(N,N-dimethyl-N-propargyl)amonium-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranbromidu, t. t. 104 až 107 stupňů Celsia.

Pro $C_{29}H_{47}BrNO_2$

vypočteno:

66,39 % C, 8,76 % H, 2,77 % N,
15,77 % Br,

nalezeno:

65,45 % C, 8,42 % H, 2,66 % N,
14,94 % Br.

Příklad 11

6aR,10aR-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9R(a 9S)-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran

Postupem podle příkladu 1 se 7,5 g 6aR,10aR-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu nechá reagovat s 2,1 g hydroxylaminu a získá se odpovídající opticky aktivní oxim. Takto vzniklý oxim se redukuje vodíkem v přítomnosti Raney niklu a získá se 1,49 g směsi 6aR,10aR-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9R(a 9S)amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu. Roztok obsahující posledně jmenovanou sloučeninu v 35 mililitrech methanolu, obsahující 10 ml triethylaminu se míchá při 25 °C a během 10 minut se přikape 5 ml acetanhydridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 72 hodin a rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku. Zbýlý olej se pak zředí 50 ml diethyletheru obsahujícího 10 ml vody. Vodně etherický roztok se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti, organická fáze se oddělí, promyje vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného a vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá 1,52 g bílé pěny. Takto vzniklý produkt se dvakrát chromatografuje na 100 g silikagelu aktivity I a eluuje se 600 ml chloroformu, 1000 ml 0,5% methanolu v chloroformu a nakonec 1% methanolu v chloroformu. Jímají se frakce po 20 ml. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě sestávají z jedné složky se spojí a odpařením za sníženého tlaku se získá 287 mg 6aR,10aR-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9R-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu.

Pro $C_{26}H_{41}NO_3$

vypočteno:

75,14 % C, 9,94 % H, 3,37 % N.

nalezeno:

75,32 % C, 9,77 % H, 3,12 % N.

m/e: vypočteno 415, nalezeno 415.

$[\alpha]_D^{25} -1,2^\circ$,

$[\alpha]_{365}^{CHCl_3} +29,9^\circ$.

Další chromatograficky oddělené frakce obsahují 591 mg 6aR,10aR-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9S-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu.

Pro $C_{26}H_{41}NO_3$

vypočteno:

75,14 % C, 9,94 % H, 3,37 % N,

nalezeno:

74,91 % C, 9,99 % H, 3,18 % N.

m/e: vypočteno 415, nalezeno: 415.

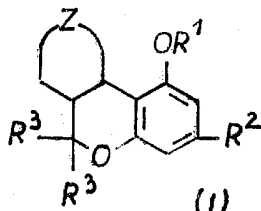
 $[\alpha]_D^{CHCl_3} -64,9^\circ$, $[\alpha]_{365}^{CHCl_3} -236,5^\circ$.

Příklad 12

Parenterální preparát vhodný pro injekční aplikaci se připraví rozpuštěním 25 mg

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 9-aminodibenzopyranů obecného vzorce I



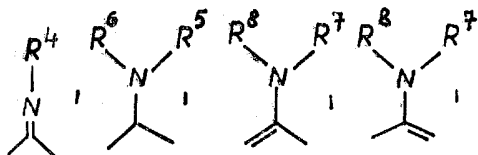
kde

R^1 je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 je alkyl s 5 až 10 atomy uhlíku,

R^3 je atom vodíku nebo methyl a

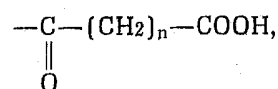
Z je substituent vybraný ze skupiny zahrnující



kde

R^4 je hydroxyl,

R^5 je atom vodíku, hydroxyl, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2 (alkinyl), kde alkinyl obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu, fenylalkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-O$ -alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině nebo skupina



kde

n je 2, 3 nebo 4,

R^6 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy

dl-trans-1-hydroxy-3-(1,2-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(N-ethyl)acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu v 250 ml 0,9 % vodného roztoku chloridu sodného a upravením pH roztoku na hodnotu 6 až 7.

Příklad 13

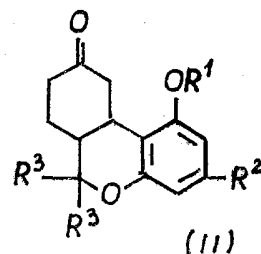
Vodná suspenze vhodná pro orální aplikaci se připraví smíšením 10 mg jemně rozptýleného dl-trans-1-hydroxy-3-(1-ethyl-2-hexenyl)-9-hydroxyimino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu s 500 mg akacia, 5 mg benzoátu sodného, 1,0 g roztoku sorbitolu, 5 mg sodné soli sacharinu a 0,025 ml vanilkové tinktury.

uhlíku, CH_2 (alkinyl), kde alkinyl obsahuje 2 až 4 atomy uhlíku, alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo

R^5 a R^6 dohromady s atomem dusíku, na který jsou vázané, tvoří heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidin a morfolin,

R^7 je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku,

R^8 je alkanoyl s 1 až 7 atomy uhlíku, a jejich netoxických farmaceuticky vhodných solí s kyselinami a kvartérních amoniových solí, vyznačený tím, že sloučenina obecného vzorce II

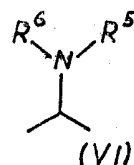


kde

R^1 je atom vodíku a

R^2 a R^3 mají význam uvedený výše, se nechá reagovat s aminačním činidlem za redukčních podmínek a získá se sloučenina obecného vzorce I, kde

Z je skupina vzorce VI,



R^5 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2 (alkinyl) s 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylu, fe-

nylalkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylu nebo $-(CH_2)_n-OH$, kde n je 2, 3 nebo 4, R^6 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, CH_2 (alkinyl) s 2 až 4 atomy uhlíku v alkinylu nebo R^5 a R^6 dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující piperidin a morfolin a případně se sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina vzorce VI, R^5 je $-(CH_2)_n-OH$ a R^6 je atom vodíku nechá reagovat s acylačním činidlem a získá se sloučenina obecného vzorce I, kde Z je skupina obecného vzorce VI, R^5 je $-(CH_2)_n-O-$ alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkanoylskupině a R^6 je alkanoyl s 1 až 2 atomy uhlíku, a případně se nechá takto připravená sloučenina reagovat se silnou bází a získá se sloučenina vzorce I, kde Z je skupina obecného vzorce VI, R^5 je $-(CH_2)_n-OH$ a R^6 je alkanoly s 1 až 2 atomy uhlíku, případně se izolují optické isomery a epimery sloučeniny obecného vzorce I a izoluje se sloučenina obecného vzorce I ve formě volné base nebo netoxické farmaceuticky vhodné soli s kyselinou nebo kvartérní amoniové soli.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-hydroxyimino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-on s hydroxylaminem.

3. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(N-ethyl-acetamido-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-ethyl-amino-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran s acetanhydridem.

4. Způsob podle bodu 1, pro přípravu 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-acetamido-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyranu, vyznačený tím, že se nechá reagovat 1-acetoxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-9-(N,N-diacetylamino)-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran s uhličitanem draselným.