

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

258147

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 225/06



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 01 87

(21) (PV 418-87.S)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 01 86
(266/86) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 12 11 87

(45) Vydáno 15 12 88

(72)

Autor vynálezu

ASCHWANDEN WERNER, ETTINGEN, IMHOF RENÉ dr., GIPF-OBERFRICK,
JAKOB ROLAND dr., INZLINGEN, KYBURZ EMILIO dr., REINACH
(Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

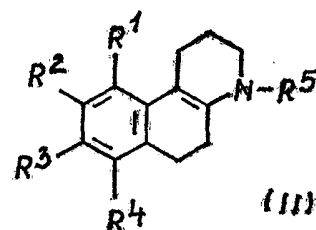
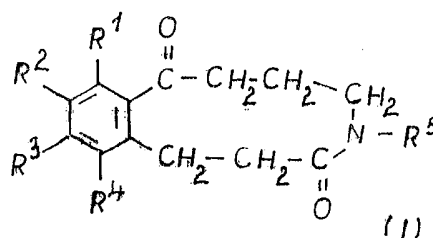
F. HOFFMANN — LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT,
BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů benzazecinu

1

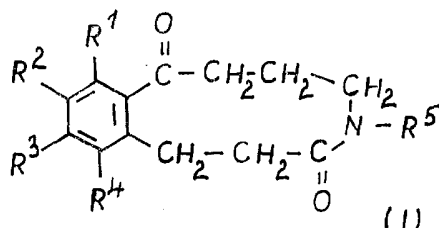
Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají vodík nebo chlor, R^3 znamená vodík, fluor, chlor, brom nebo methoxyskupinu, R^4 znamená vodík, chlor nebo methoxyskupinu a R^5 znamená vodík, acetylovou skupinu, propionyllovou skupinu, benzoylovou skupinu, chlorbenzoylovou skupinu, methoxybenzoylovou skupinu nebo fenylacetylovou skupinu s tím, že 2 nebo 3 ze symbolů R^1 až R^4 znamenají vodík, vyznačující se tím, že se oxiduje derivát benzochinolinu obecného vzorce II. Sloučeniny obecného vzorce I a mnohé sloučeniny obecného vzorce II jsou vhodné k léčení, popřípadě k profylaxi cerebrální insuficience, popřípadě ke zlepšení kognitivních funkcí. Mohou se používat jako léčiva.

2



Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzazecinu. Tyto sloučeniny se vyznačují cennými farmakodynamickými vlastnostmi.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů benzazecinu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 znamenají atom vodíku nebo atom chloru,

R^3 znamená atom vodíku, atom fluoru, chloru, bromu nebo methoxyskupinu,

R^4 znamená atom vodíku, atom chloru nebo methoxyskupinu a

R^5 znamená atom vodíku, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, benzoylovou skupinu, chlorbenzoylovou skupinu, methoxybenzoylovou skupinu nebo fenylacetyllovou skupinu, s tím, že 2 nebo 3 ze substituentů R^1 až R^4 znamenají atom vodíku.

Předložený vynález se týká způsobu výroby derivátů benzazecinu obecného vzorce I vhodných k přípravě léčiv, která obsahují tyto sloučeniny. Deriváty benzazecinu obecného vzorce I lze používat při léčení chorob popřípadě k zabránění chorob, popřípadě ke zlepšení zdravotního stavu, zejména při léčení, popřípadě k profylaxi mozkové nedostatečnosti, popřípadě ke zlepšení kognitivních (paměťových) funkcí.

Výraz „nižší“, kterého se používá v tomto popisu, označuje skupiny, popřípadě sloučeniny, které obsahují nejvýše 7 atomů uhlíku, výhodně nejvýše 4 atomy uhlíku. Výraz „alkyl“ označuje přímé nebo rozvětvené nasycené uhlovodíkové skupiny, jako methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu apod. Výraz „acyl“ označuje skupiny, které se odvozují od organických kyselin eliminací hydroxylové skupiny, a zahrnují tudíž například alkanoylové skupiny (jako acetylovou skupinu, propionyllovou skupinu apod.), aroylové skupiny (jako benzoylovou skupinu, p-chlorbenzoylovou skupinu, o-methoxybenzoylovou skupinu, m-methoxybenzoylovou skupinu, p-methoxybenzoylovou skupinu apod.), arylalkanoylové skupiny (jako fenylacetyllovou skupinu apod.), atd.

Deriváty benzazecinu obecného vzorce I jsou výhodně ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená atom chloru a

R^2 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku, nebo

R^2 znamená atom chloru a

R^1 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku nebo

R^3 znamená atom fluoru, chloru nebo bromu nebo methoxyskupinu a

R^1 , R^3 a R^4 znamenají atom vodíku nebo

R^4 znamená atom chloru nebo methoxyskupinu a

R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku nebo

R^1 a R^3 znamenají atom chloru a

R^2 a R^4 znamenají atomy vodíku.

Výhodnou možností významu symbolu R^5 ve vzorci I je acetylová skupina.

Zcela zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou:

4-acetyl-9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-acetyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-acetyl-11-fluor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion a

4-acetyl-9,11-dichlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion.

Dalšími výhodnými sloučeninami vzorce I jsou následující sloučeniny:

4-acetyl-11-methoxy-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-propionyl-4-benzazecin-3,8-dion,

4-benzoyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-(o-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-(m-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-(p-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

11-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion a

4-acetyl-1,2,4,5,6,7-hexahydro-12-methoxy-4-benzazecin-3,8-dion.

Reprezentativními příklady sloučenin obecného vzorce I jsou rovněž následující sloučeniny:

9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-acetyl-10-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

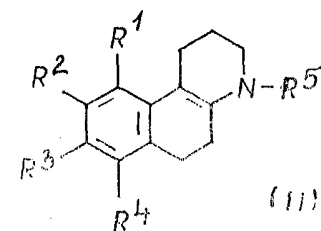
11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-(fenylacetyl)-4-benzazecin-3,8-dion,

11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion,

4-acetyl-11-brom-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion a

4-acetyl-12-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion.

Podle tohoto vynálezu se mohou deriváty benzazecinu obecného vzorce I připravovat tím, že se oxiduje derivát benzochinolinu obecného vzorce II



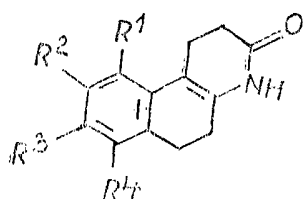
ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedené významy.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, které se používají jako výchozí látky, jsou novými sloučeninami.

Sloučeniny obecného vzorce II se připravují tím, že se

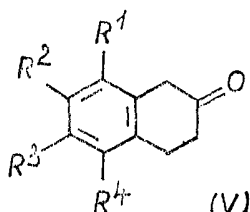
a) redukuje derivát benzochinolinu obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy, nebo se

b) na sloučeninu obecného vzorce V



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy, působí v přítomnosti silné báze sloučeninou obecného vzorce VI



ve kterém

X znamená odštěpitelnou skupinu, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^5 znamená atom vodíku, substituuje na atomu dusíku acetylovou skupinou, propionylovou skupinou, benzoylovou skupinou, chlorbenzoylovou skupinou, methoxybenzoylovou skupinou nebo fenylacetylovou skupinou.

Mnohé deriváty benzochinolinu obecného vzorce II mají podobné farmakodynamické vlastnosti jako deriváty benzazecinu obecného vzorce I, a to zejména

4-acetyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin,

4-acetyl-10-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin a

8-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin.

Sloučeniny obecného vzorce II lze používat jako farmaceuticky účinné látky k přípravě léčiv vhodných k léčení popřípadě k profylaxi chorob, popřípadě ke zlepšení zdravotního stavu, zejména při léčení, popřípadě profylaxi mozkové nedostatečnosti, popřípadě ke zlepšení kognitivních funkcí.

Oxidace derivátů benzochinolinu obecného vzorce II na odpovídající deriváty benzazecinu obecného vzorce I se podle vynálezu provádí účelně působením m-chlorperbenzoové kyseliny v inertním organickém rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako chloroformu apod. Teplota není kritickou podmínkou a oxidace se provádí účelně při teplotách od asi -20°C do až asi 30°C , výhodně při teplotách od asi -5°C do asi teploty místnosti.

Dále je možné provádět tuto oxidaci také účelně pomocí manganistanu draselného a jodistanu sodného účelně ve dvoufázovém systému, který sestává z vody a z organického rozpouštědla, které není s vodou mísitelné, například z halogenovaného uhlovodíku, jako methylenchloridu a pM.

Přitom se výhodně přidává katalyzátor fázového přenosu, zejména kvartérní amoniokový sůl, jako benzyltriethylamoniumchlorid apod. Reakční teplota není opět kritickou podmínkou a oxidaci směsi manganistanu draselného a jodistanu sodného je možné provádět účelně při teplotách mezi asi 0°C a asi 30°C , účelně při teplotě místnosti.

K provádění zmíněné oxidace jsou dále vhodná oxidační činidla, popřípadě oxidační systémy, jako peroctová kyselina, peroxid vodíku a mravenčí kyselina nebo p-toluensulfonová kyselina, chromsírová kyselina, Jonesovo činidlo apod.

Jestliže v obecném vzorci II znamená R^5 atom vodíku, pak se oxidace na odpovídající derivát benzazecinu vzorce I provádí mimořádně snadno, podle okolností probíhá dokonce samovolně působením kyslíku přítomného ve vzduchu.

Redukce derivátu benzochinolinu obecného vzorce IV na odpovídající derivát benzoquinolinu obecného vzorce II, ve kterém R^5 znamená atom vodíku, se provádí účelně pomocí komplexního hydridu, jako lithiualuminiumpulchridu apod., v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, účelně v etheru, jako tetrahydrofuranu, dioxanu apod. Reakční teplota není kritickou podmínkou a příslušná redukce se může provádět při teplotách mezi asi teplotou místnosti a teplotou asi 120 °C, účelně při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI se provádí v přítomnosti silné báze, účelně v přítomnosti anorganické báze, jako hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného, kvartérní amoniové báze, jako benzyltrimethylamoniumhydroxidu apod.

Odštěpitelnou skupinou ve významu symbolu X v obecném vzorci VI je účelně atom halogenu, zejména atom chloru, avšak v úvahu přicházejí rovněž další ekvivalentní skupiny, jako například alkylsulfonyloxy skupiny, jako mesyloxyskupina, arylsulfonyloxyskupiny, jako benzensulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyskupina, p-brombenzensulfonyloxyskupina apod.

Sloučenina obecného vzorce VI se používá účelně ve formě adiční soli s kyselinou, například ve formě hydrochloridu. Reakce se provádí v přítomnosti organického rozpouštědla, které je inertní za reakčních podmínek, například v nižším alkanolu, jako methanolu, aromatickém uhlovodíku, jako toluenu apod.

Reakční teplota není kritickou podmínkou a reakce sloučenin obecného vzorce V a VI se může provádět účelně při teplotách mezi asi 30 °C a asi 110 °C, výhodně při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

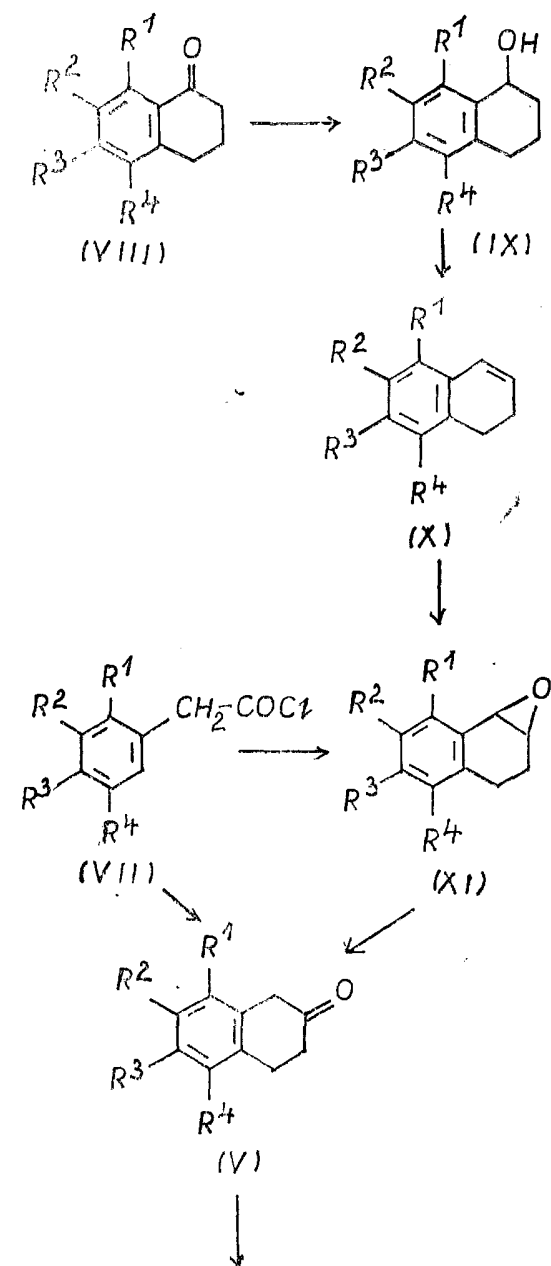
Jak redukcí derivátu benzochinolinu obecného vzorce IV, tak i při reakci sloučenin obecného vzorce V a VI se získají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^5 znamená atom vodíku.

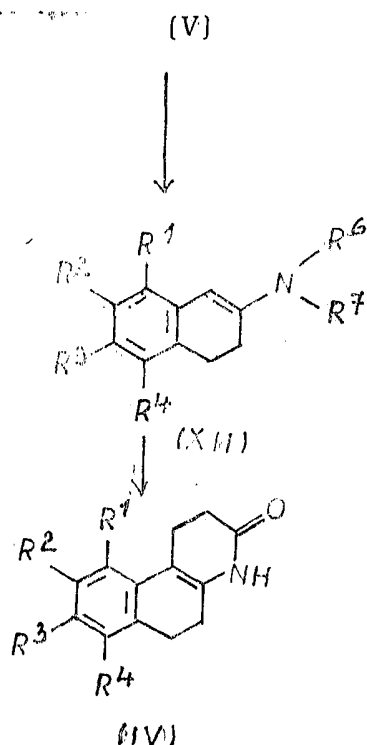
Tyto sloučeniny se mohou acylovat na atomu dusíku a to účelně in situ, tj. aniž by se izolovaly z reakční směsi. Jako acylačních činidel se přitom používá reaktivních derivátů odpovídajících karboxylových kyselin poskytujících žádaný acylový zby-

tek, účelně anhydridů, jako acetanhydridu, anhydridu propionové kyseliny apod., chlorid karboxylové kyseliny, jako benzoylchloridu, p-chlorbenzoylchloridu, o-methoxybenzoylchloridu, m-methoxybenzoylchloridu, p-methoxybenzoylchloridu, fenylacetylchloridu apod.

Výroba sloučenin obecných vzorců IV a V se provádí účelně podle následujícího reakčního schématu, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedené významy a R^6 a R^7 znamenají nižší alkylovou skupinu nebo společně s atomem dusíku znamenají heterocyklickou skupinu, jako pyrrolin-1-ylou skupinu, pyrrolidin-1-ylou skupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu, 4-(nižší alkyl)-piperazin-1-ylou skupinu apod.

Reakční schéma





Sloučeniny obecného vzorce V se mohou vyrábět v jediném stupni ze sloučenin obecného vzorce VII, a to reakcí s ethylenem v přítomnosti chloridu hlinitého nebo jiné Lewisovy kyseliny vhodné pro takovéto reakce jako katalyzátor. Reakce se provádí v přítomnosti organického rozpouštědla, které je za reakčních podmínek inertní, účelně v halogenovaném uhlovodíku, jako methylenchloridu.

Sloučeniny obecného vzorce V se však mohou vyrábět také vícestupňovou syntézou ze sloučenin obecného vzorce VIII. Nejprve se sloučenina obecného vzorce VIII redukuje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce IX, a to účelně působením komplexního hydridu, jako natriumborhydridu nebo pod. Získaná sloučenina obecného vzorce IX se potom dehydratuje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce X, a to účelně za kyselých podmínek, například působením silné kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo pod., v rozpouštědle, které je nemísitelné s vodou, které však lze azeotropicky oddestilovávat, přičemž se vznikající voda kontinuálně odstraňuje.

Sloučenina obecného vzorce X se potom oxiduje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce XI. Tato oxidace se provádí účelně působením m-chlorperbenzové kyseliny nebo pod. v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, například v chlorovaném uhlovodíku, jako v methylenchloridu. Ke sloučeninám obecného vzorce V lze pak dospět za použití odpovídajících sloučenin obecného vzorce XI jako výchozích látek například působením etherického roztoku bromidu hořečnatého nebo působením organické sulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo

pod., v inertním organickém rozpouštědle, jako toluenu nebo pod.

Za účelem výroby sloučeniny obecného vzorce XII se nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce V se sekundárním aminem obecného vzorce HNR^6R^7 , jako například s pyrrolidinem, a to za přítomnosti kyseliny, účelně organické sulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny nebo pod., v organickém rozpouštědle, které je za reakčních podmínek inertní, například v aromatickém uhlovodíku, jako benzenu; voda, která přitom vzniká, se odstraňuje z reakčního systému, například přidáváním molekulového síta nebo azeotropní destilací.

Ke sloučeninám obecného vzorce IV se dospěje konečně tím, že se nechá reagovat odpovídající sloučenina obecného vzorce XII s akrylamidem, a to účelně v přítomnosti kyseliny, například organické sulfonové kyseliny, jako p-toluensulfonové kyseliny, kyselého iontoměníče nebo pod., při teplotách od asi 100 °C až do asi 200 °C, účelně při teplotách od asi 100 do 150 °C, přičemž lze jako rozpouštědel používat nižších alkanolů, jako ethanolu, nebo pod.

Jak již bylo shora uvedeno, jsou deriváty benzazecinu obecného vzorce I novými sloučeninami s mimořádně cennými farmakodynamickými vlastnostmi, a totéž rovněž platí pro mnohé deriváty benzochinolinu obecného vzorce II. Tyto sloučeniny mají jen nepatrnou toxicitu a ukázalo se, že umožňují působit proti cerebrální insuficienci, která byla experimentálně vyvolána při dále popsaném pokusu na zvířeti.

Zařízením pro provádění testu je klec „skinner box“, jejíž dno tvoří mřížka (30 × 40 cm), do které lze zapojit elektrický proud, a v jejímž pravém rohu vpředu je umístěna šedá deska (15 × 15 × 0,8 cm) z plastické hmoty. Nezkušení samci krysy (o hmotnosti 100 až 120 g) se jednotlivě umísťují na tuto desku. Jakmile seskočí z této desky na dno klece ve formě mřížky, dostanou do tlapek elektrický šok (0,8 mA). Normální reakce nezkušených krys je taková, že opět vyskočí na desku z plastické hmoty. Protože však krysy vždy znovu zkoušejí seskočit na dno klece, musí se postup s udílením elektrického šoku do tlapek opakovat pro každé zvíře třikrát až pětkrát. Po těchto troj- až pětinasobných opakováních (vztaheno na jedno zvíře) se krysy naučí tzv. pasivní obranné reakci („passive avoidance response“), tzn., že poté již zvířata nezkušejí znovu seskočit na mřížkové dno klece, protože vědí, že budou potrestána.

Bezprostředně potom se vytvoří tři skupiny zvířat vždy po 30 exemplářích. První skupině se aplikuje injekce (i. p.) 0,3 mg/kg skopolaminu, jakož i destilovaná voda (2 ml/kg p. o.). Druhé skupině krys se aplikuje injekce (i. p.) 0,3 mg/kg skopolami-

nu a orálně dávka testované látky. Třetí skupina krys obdrží výlučně destilovanou vodou (p. o.).

O 2 hodiny později se krysy jedenkrát umístí na desku v testovací kleci. Kritériem pro posouzení tohoto testu ke zjištění účinku přípravku na krátkodobou paměť je, zda zvíře po dobu 60 sekund na desce zůstane nebo nikoli (výsledek pro každé zvíře může tedy znít pouze „ano“ nebo „ne“). Pomocí speciálního testu (Chi-Quadrat-Test) se zjistí statisticky významné rozdíly mezi výsledky, které byly získány pro první a druhou skupinu.

70 až 75 % zvířat, kterým byla podána pouze destilovaná voda (p. o.) si vzpomene 2 až 4 hodiny po naučení pasivní obranné reakci „passive avoidance response“ ještě na to, že mají zůstat na desce z plastické hmoty. U 85 až 92 % zvířat, kterým byl aplikován skopolamin (0,3 mg/kg i. p.) a podána destilovaná voda (p. o.), se dá bě-

hem 3 až 4 hodin zjistit blokující účinek na krátkodobou paměť, tzn., že krysy zapomněly, že mají zůstat na desce z plastické hmoty.

Látka, která má schopnost působit proti cerebrální insuficienci, může potlačit blokádu krátkodobé paměti, která byla vyvolána injekcí (i. p.) 0,3 mg/kg skopolaminu. Dávka přípravku se označuje jako aktivní vůči skopolaminu tehdy, když počet pozitivních výsledků („ano“) se významně liší od výsledků dosažených u kontrolních zvířat, kterým byl podán skopolamin (0,3 mg/kg i. p.) a jen destilovaná voda (p. o.).

V následující tabulce je uvedeno, při kterých dávkách vykazují určité sloučeniny vzorců I a II při shora popsaném testu významnou účinnost. Tabulka obsahuje kromě toho údaje akutní toxicity (DL_{50} v mg/kg při jednorázové perorální aplikaci myším).

Tabulka

vzorec	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	významně účinné dávky mg/kg p. o.	DL_{50} mg/kg p. o.
I	Cl	H	H	H	COCH ₃	0,1 0,3 1 3 10 30	> 5 000
I	H	H	Cl	H	COCH ₃	0,001 0,003 0,01 0,03	> 5 000
I	H	H	F	H	COCH ₃	0,03 0,1 0,3 1 3 10	> 5 000
I	Cl	H	Cl	H	COCH ₃	0,03 0,1 0,3 1	> 5 000
II	H	H	Cl	H	COCH ₃	0,01 0,03 0,1 0,3	2 500— —5 000
II	Cl	H	H	H	COCH ₃	0,3 1 3 10	

Sloučeniny vzorce I a farmakodynamicky účinné sloučeniny vzorce II se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikace se však může provádět také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Léčiva, která obsahují sloučeninu vzorce I nebo/a farmakodynamicky účinnou sloučeninu vzorce II, lze připravovat tím, že se jedna nebo několik sloučenin vzorce I nebo/a farmakodynamicky účinných sloučenin vzorce II a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky účinných látek převede společně s jednou nebo několika terapeuticky inertními pomocnými látkami na galenickou aplikační formu.

K výrobě tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí lze jako pomocných nosných látek používat například laktosu, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů mastku, stearové kyseliny nebo soli stearové kyseliny atd.

Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako pomocné nosné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly atd.

K výrobě sirupů a roztoků se hodí jako pomocné nosné látky například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa apod.

Pro injekční roztoky se hodí jako pomocné nosné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje atd.

Pro čípky se jako pomocných nosných látek používá například přírodních nebo ztužených olejů, vosků, tuků, polopevných nebo kapalných polyolů apod.

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

Sloučeniny vzorce I nebo/a farmakodynamicky účinné sloučeniny vzorce II lze používat k léčení, popřípadě k profylaxi cerebrální insuficience, popřípadě ke zlepšení kognitivních funkcí schopnosti zapamatování, schopnost učení, zájem o okolní prostředí, zájem o sebe) například v geriatrii, při intoxikacích, jako je alkoholismus, jakož i při cerebro-vaskulárních poruchách: jako další možné oblasti použití lze uvést vestibulární poruchy (jako je Meniérova choroba) a vývojové poruchy (dyslexie).

Dávky se mohou pohybovat v širokém rozmezí a lze je přizpůsobit přirozeně v každém jednotlivém případě individuálním

okolnostem. Obecně smí činit denní dávka při orální aplikaci od asi 10 do 2500 miligramů, přičemž však lze rovněž shora uvedenou horní mez překročit, pokud se to ukáže účelným.

V následujících příkladech, které předložený vynález ilustrují, avšak rozsah vynálezu v žádném směru neomezují, jsou veškeré teploty uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

a) K 218 g chloridu hlinitého v 1000 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě mezi 0 ° a 5 °C přikape během 1 hodiny roztok 154,8 g 2-chlorfenylacetylchloridu ve 290 ml methylenchloridu. Potom se do této směsi zavádí při teplotě mezi 0 ° a 5 °C po dobu 40 minut ethylen, načež se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se ke směsi přidá při teplotě mezi 0 °C a 5 °C 570 ml studené vody. Methylenchloridová fáze se promyje dvakrát vždy 500 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny, dvakrát vždy 500 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 700 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 300 ml methylenchloridu. Spojené methylenchloridové fáze se vysuší sítanem sodným a zahustí se za sníženého tlaku. Ze 400 ml nízkovroucího petroletheru vykrystaluje 8-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinon o teplotě tání 56 až 59 °C.

b) 70,0 g 8-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu se v 500 ml benzenu a 33 ml pyrrolidinu zahřívá v přítomnosti 1,4 g p-toluensulfonové kyseliny po dobu 2,5 hodiny k varu. Získaný surový 1-(8-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin se dále zpracovává bez čištění.

c) K 89,4 g surového 1-(8-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidinu se přidá 56,0 g akrylamidu a 3,0 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 hodiny na 100 °C a na 150 °C. Potom se reakční směs rozdělí mezi 300 ml methylenchloridu a 200 ml vody. Organická fáze se promyje vodou a zfiltruje se přes 500 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Pomocí ethylacetátu jako elučního činidla se eluuje 10-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]chinolin-3(2H)-on, který po překrystallování z ethylacetátu taje při 186 až 187 °C.

d) K suspenzi 6,49 g lithialuminiumhydridu ve 240 ml absolutního tetrahydrofuranu, která se míchá pod atmosférou dusíku, se během 35 minut přidá při teplotě mezi 20 °C a 25 °C po částech 10-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chla-

dičem, potom se ochladí a pak se k ní přidá při teplotě mezi 0 °C a 10 °C 21,0 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, načež se zbytek na filtru několikrát promyje vždy 20 ml tetrahydrofuranu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný 10-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin se přímo dále zpracovává.

e) 20,1 g surového 10-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 40 ml pyridinu a 36 ml acetanhydridu. Reakční směs se ponechá v klidu po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, potom se odpaří, zbytek se vyjme dvakrát vždy 150 ml absolutního toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se chromatografuje na 150 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Jako elučního činidla se použije chloroformu, přičemž chloroformem eluovaný 4-acetyl-10-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin taje po překrystalování z isopropyletheru při 117 až 118 °C.

f) 8,5 g 4-acetyl-10-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 205 mililitrech chloroformu, načež se při teplotě 0 až 5 °C přikape roztok 16 gramů 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 205 ml chloroformu. Po 4-hodinovém míchání při teplotě místnosti se k reakční směsi přidají 4 g jodidu draselného a 70 mililitrů vody, načež se až k odbarvení reakčního roztoku přidá thiosíran sodný.

Chloroformová fáze se promyje 70 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a 2 × 170 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 170 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a tento roztok se chromatografuje na 100 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Methylenchloridem eluovaný 4-acetyl-9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion má po překrystalování z isopropyletheru teplotu tání 115 až 116 °C.

Příklad 2

5,0 g 8-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalínu, 115 ml benzenu a 17 ml tritonu-B (40 proc. v methanolu) se vaří pod zpětným chladičem, načež se k této směsi přikape roztok 5,0 g 3-chlorpropylamin-hydrochloridu ve 25 ml methanolu a reakční směs se zahřívá dalších 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá 5 g molekulového síta (velikost 4×10^{-10} m), načež se reakční směs vaří dalších 20 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se po filtraci za vakua vodní vývěvy zahustí, načež se zbytek rozdělí mezi diethylether a 3N roztok chlorovodíkové kyseliny a organická fáze se ještě dvakrát extrahuje 3N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Fáze

v chlorovodíkové kyselině se zalkalizují 2N roztokem hydroxidu sodného a extrahují se ethylacetátem. Ethylacetátové fáze se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 300 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Směsí methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 a ethylacetátem eluovaný 9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion vykazuje po rozmíchání v diethyletheru teplotu tání 196 až 198 °C. Po překrystalování z ethylacetátu má produkt teplotu tání 207 až 208 °C.

Při postupu podle shora uvedeného příkladu se nejprve tvoří 10-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]chinolin-3(2H)-on, který se neizoluje, nýbrž oxidací vzdušným kyslíkem přejde na 9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion.

Příklad 3

a) 11,0 g 7-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalínu se vaří ve 200 ml benzenu a 6,0 ml pyrrolidinu za přítomnosti 0,25 g p-toluen-sulfonové kyseliny po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Získaný 1-(7-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin se překrystaluje ze 150 ml isopropyletheru a má teplotu tání 115 až 116 °C.

b) K 10,6 g 1-(7-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidinu se přidá 6,45 g akrylamidu. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 hodiny na teplotu 100 °C a na teplotu 150 °C. K reakční směsi se potom přidá 100 ml ethylacetátu, načež se směs míchá při teplotě místnosti a 9-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-on se odfiltruje. Tento produkt taje po překrystalování z ethylacetátu při 265 až 267 stupních Celsia.

c) K suspenzi 1,59 g lithialuminiumhydridu v 60 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchané při teplotě 20 °C pod atmosférou dusíku, se během 35 minut při teplotě mezi 20 a 25 °C po částech přidá 4,9 g 9-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom vaří po dobu 150 minut pod zpětným chladičem, potom se ochladí a pak se k ní přidá při teplotě mezi 0 a 10 °C 5,20 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, načež se zbytek na filtru několikrát promyje vždy 20 ml tetrahydrofuranu a filtrát se odpaří ve vakuu. Takto získaný 9-chlorbenzo[f]chinolin se ve formě surového produktu vyjme 10 ml pyridinu a 9,0 ml acetanhydridu.

Reakční směs se ponechá v klidu po dobu 20 hodin, potom se odpaří, zbytek se vyjme dvakrát vždy 50 ml absolutního toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v methylenchlori-

du a methylenchloridový roztok se chromatografuje na 150 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Methylenchloridem eluovaný 4-acetyl-9-chlor-benzo[f]chinolin taje po překrystalování z isopropyletheru při 151,5 až 152 °C.

d) 2,5 g 4-acetyl-9-chlorbenzo[f]chinolinu se rozpustí v 60 ml chloroformu, načež se k chloroformovému roztoku přikape při teplotě 0 až 5 °C 5,02 g 85% roztoku m-chlorperbenzové kyseliny v 60 ml chloroformu. Potom se reakční směs dále míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Nyní se k reakční směsi přidá 0,4 g jodidu draselného a 40 ml vody a poté se za účelem odbarvení reakčního roztoku přidá thiosíran sodný. Chloroformová fáze se oddělí a promyje se 40 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a potom dvakrát vždy 50 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku.

4-Acetyl-10-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion taje po překrystalování z isopropyletheru při 136 až 137 °C.

Příklad 4

a) K 230 g chloridu hlinitého v 1050 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě mezi 0 a 5 °C přikape během 60 minut roztok 149,4 g chloridu 4-fluorfenyloctové kyseliny ve 300 ml methylenchloridu. Potom se do této směsi zavádí při teplotě mezi 0 až 5 °C po dobu 30 minut ethylen, načež se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se k ní přidá při teplotě mezi 0 a 5 °C během 30 minut 600 ml ledové vody. Methylenchloridová fáze se promyje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Ke zbytku se přidá 250 ml nízkovroucího petroletheru, směs se ponechá v chladničce v klidu přes noc a poté se odfiltruje 6-fluor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinon o teplotě tání 50 až 60 °C.

b) 16,7 g 6-fluor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu se vaří ve 200 ml benzenu a 8,4 ml pyrrolidinu za přítomnosti 0,35 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny po dobu 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. K získanému surovému 1-(6-fluor-3,4-dihydro-2-naftyl)-pyrrolidinu se bez dalšího čištění přidá 10,8 gramu akrylamidu a 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 hodiny na teplotu 100 °C a na teplotu 150 °C. Reakční směs se potom rozpustí ve 180 ml chloroformu a promyje se vodou. Organická fáze se za vymývání chloroformem filtruje přes 150 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 milimetru). Po překrystalování z ethylace-

tátu se získá 8-fluor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]chinolin-3(2H)-on o teplotě tání 223 až 224 °C.

c) K suspenzi 2,17 g lithium aluminiumhydridu v 60 ml absolutního tetrahydrofuranu míchané při teplotě 20 °C pod atmosférou dusíku se během 35 minut při teplotě mezi 20 a 25 °C po částech přidá 6,2 gramů 8-fluor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chladičem, poté se ochladí a pak se k ní přidá při teplotě mezi 0 a 10 °C 7,0 mililitrů 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, načež se zbytek na filtru několikrát promyje vždy 20 ml tetrahydrofuranu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný 8-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin se přímo dále zpracovává.

d) 6 g surového 8-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 13 mililitrech pyridinu a 12 ml acetanhydridu. Reakční směs se ponechá 20 hodin v klidu při teplotě místnosti, potom se odpaří, zbytek se vyjme dvakrát vždy 50 ml absolutního toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se chromatografuje na 150 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Produkt se vymývá methylenchloridem. 4-acetyl-8-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin taje po překrystalování z isopropyletheru při 101 až 102 °C.

a) 2,48 g 4-acetyl-8-fluor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 60 mililitrech chloroformu, načež se k tomuto roztoku při teplotě 0 až 5 °C po kapkách přidá roztok 5,24 g 85% m-chlorperbenzové kyseliny ve 40 ml chloroformu. Reakční směs se potom míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, přidá se k ní 1,10 g jodidu draselného a 15 ml vody a poté se až k odbarvení reakčního roztoku přidá thiosíran sodný. Chloroformová fáze se oddělí a promyje se 15 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a potom dvakrát vždy 40 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 20 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se 4-acetyl-11-fluor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion o teplotě tání 161 až 162 °C.

Příklad 5

a) 1155 g (6,4 molu) 6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu se rozpustí v 5 litrech toluenu, k získanému roztoku se přikape 500 g (7,0 molu) pyrrolidinu a potom roztok 26 g (0,14 molu) p-toluensulfonové kyseliny v toluenu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem. Když se vyloučilo asi 120 ml vody, oddestilují se 4 litry to-

luenu a směs se nechá pozvolna vychladnout.

Přítom vykřystaluje pevná látka. Odfiltrváním a promytím acetonem se získá 1-(6-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin o teplotě tání 117 až 118 °C.

Zahuštěním matečného louhu, suspendováním zbytku v etheru, filtrací a promytím acetonem se získá další část shora uvedeného produktu o teplotě tání 117 až 118 stupňů Celsia.

b) 701 g {3 moly} 1-(6-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidinu a 640 g (19 molů) akrylamidu v 7 litrech ethanolu se vaří za přídavku 70 g Amberlitu IR 200 po dobu 3 dnů pod zpětným chladičem, načež se vyloučená pevná látka odfiltruje, zbytek se extraktivní pomocí dioxanu nechá vykřystalovat a získá se 8-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-on o teplotě tání 228 až 230 °C.

c) 147 g (1,94 molu) lithiualuminiumhydridu se suspenduje ve 4 litrech tetrahydrofuranu, k získané suspenzi se pomalu přidá 454 g (1,94 molu) 8-chlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)onu a směs se vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí, přikape se k ní 470 ml 18% roztoku hydroxid sodného, směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, poté se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje tetrahydrofuranem. Odpařením filtrátu se získá 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě žlutého oleje.

d) 229 g (1,04 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 2 litrech methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 115 g (1,14 molu) triethylaminu a poté se přikape při teplotě 0 °C 89,5 g (1,14 molu) acetylchloridu ve 400 ml methylenchloridu. Po 1hodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs vylíje do vody, provede se extrakce methylenchloridem a methylenchloridová fáze se vysuší síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt, který se suspenduje v 500 mililitrech etheru a suspenze se zfiltruje.

Získá se 4-acetyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin o teplotě tání 106 až 108 °C. Zahuštěním matečného louhu a chromatografickým na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla se získá další podíl produktu o teplotě tání 106 až 108 °C.

4-acetyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin lze vyrobit také z 6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu následujícím způsobem:

100 g 6-chlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu (0,55 molu) se rozpustí pod atmosférou argonu ve 2 litrech toluenu, k získanému roztoku se přidá 64,0 g práškového

hydroxid draselného, směs se zahřívá na teplotu varu, poté se přidá během 30 minut po částech 165 g 3-chlopropylaminhydrochloridu a reakční směs se vaří za použití odlučovače vody až do okamžiku, kdy již nelze na chromatogramu na tenké vrstvě prokázat přítomnost eduktu. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 155 ml triethylaminu. Potom se za chlazení ledem tak, aby vnitřní teplota nepřesáhla 25 °C, po kapkách přidá roztok 60 ml acetylchloridu ve 450 ml toluenu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, potom se extrahuje směsí vody a methylenchloridu, extrakt se vysuší síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 4-acetyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě hnědých krystalů, které se mohou používat jako surový produkt pro dále popsanou reakci.

e) 115 g (0,44 molu) 4-acetyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 1 litru methylenchloridu a k získanému roztoku se při teplotě 0 °C přikape suspenze 189 g (0,93 molu) m-chlorperbenzoové kyseliny (85%) v 500 ml methylenchloridu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se vzniklá sraženina odfiltruje a extrahuje se 2N roztokem hydroxid sodného a vodou. Po vysušení organické fáze síranem hořečnatým, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku a po překrystalování zbytku ze směsi ethylacetátu a etheru se získá 4-acetyl-11-chlor-1,2,3,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 154 až 156 stupňů Celsia.

Příklad 6

a) 8,40 g (0,038 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 20 ml pyridinu a k získanému roztoku se přikape při teplotě 0 °C 23,4 g (0,172 molu) anhydridu propionové kyseliny. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se extrahuje vodou a ethylacetátem, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografickým na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 3:1 jako elučního činidla a krystalizací z ethylacetátu se získá 4-propionyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě bílých krystalů o teplotě tání 115 až 117 °C.

b) 7,85 g (0,028 molu) 4-propionyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 80 ml chloroformu a k tomuto roztoku se přikape při teplotě 0 °C suspenze 11,6 g (0,058 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml chloroformu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti

se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalizací ze směsi ethylacetátu a etheru se získá 11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-propionyl-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 149 až 151 °C.

Příklad 7

a) 7,00 g (0,032 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 50 ml pyridinu a k tomuto roztoku se přikape při teplotě 0 °C 6,75 g (0,048 molu) benzoylchloridu. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se provede extrakce vodou a chloroformem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografickým na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla a krystalizací ze směsi chloroformu a hexanu se získá 4-benzoyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě bílých krystalů o teplotě tání 194 až 196 °C.

b) 7,80 g (0,024 molu) 4-benzoyl-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 100 ml chloroformu a k tomuto roztoku se přikape při teplotě 0 °C suspenze 9,80 g (0,05 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml chloroformu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografickým na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 2 jako elučního činidla a krystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 4-benzoyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 129 až 131 °C.

Příklad 8

a) 7,0 g (0,032 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 50 ml pyridinu a k získanému roztoku se přikape při teplotě 0 °C 7,42 g (0,048 molu) fenylacetylchloridu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté se vylíje do vody, provede se extrakce ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografickým na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 1 se získá ve formě oleje 8-chlor-4-(fenylacetyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin.

b) 7,10 g (0,021 molu) 8-chlor-4-(fenylacetyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 100 ml chloroformu a k

získanému roztoku se přikape při teplotě 0 °C suspenze 8,55 g (0,043 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml chloroformu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Chromatografickým na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla a krystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-(fenylacetyl)-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů ve formě tání 178 až 180 °C.

Příklad 9

K roztoku 4,75 g (0,03 molu) manganistanu draselného a 514 g (2,4 molu) jodistanu sodného ve 12 litrech vody se přidá roztok 26,3 g (0,12 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu ve 3 litrech methylenchloridu, načež se přidá 3,00 g (0,013 molu) benzyltriethylamoniumchloridu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje přes „Dicalit“ a filtrát se extrahuje methylenchloridem.

Po vysušení extraktu síranem sodným, oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku a chromatografickým na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá 11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě béžových krystalů o teplotě tání 142 až 144 stupňů Celsia.

Příklad 10

a) 15,0 g (0,06 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo(f)chinolinu se rozpustí ve 150 ml methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 6,68 g (0,066 molu) triethylaminu a poté se přikape při teplotě 0 °C 11,2 g (0,066 molu) p-methoxybenzoylchloridu v 50 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce vodou, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru se získá ve formě bílých krystalů 4-(p-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin. Teplota tání 182 až 183 °C.

b) 8,80 g (0,025 molu) 4-(p-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 100 ml chloroformu a k tomuto roztoku se přikape při teplotě 0 °C suspenze 10,3 g (0,051 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 100 ml chloroformu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou,

organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografování na silikagelu za použití směsi etheru a hexanu v poměru 2 : 1 a krystalizací ze směsi etheru a hexanu se získá 4-(p-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 143 °C.

Příklad 11

a) 8,78 g (40 mmolů) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 88 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přikape při teplotě 0 °C 7,70 g (44 mmolů) 4-chlorbenzoylchloridu v 60 ml methylenchloridu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se provede extrakce vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografování na silikagelu za použití směsi chloroformu a hexanu v poměru 2 : 1 a krystalizací ze směsi chloroformu a hexanu se získá 8-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě bílých krystalů o teplotě tání 189 až 191 °C.

b) 5,20 g (14,5 mmolů) 8-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 50 ml chloroformu a k získanému roztoku se při teplotě 0 °C přikape suspenze 5,90 g (29 mmolů) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 50 ml chloroformu. Po 1 hodině míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografování na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla a krystalizací ze směsi etheru a hexanu se získá 11-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 141 až 143 °C.

Příklad 12

a) 14,3 g (0,066 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 143 ml methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 6,68 g (0,066 molu) triethylaminu a poté se při teplotě 0 °C přikape 11,3 gramů (0,066 molu) m-methoxybenzoylchloridu v 60 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografování na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 19 : 1 a krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru se získá 4-(m-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě bílých krystalů o teplotě tání 133 °C.

b) 3,20 g (0,009 molu) 4-(m-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 35 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se přikape při teplotě 0 °C suspenze 3,77 g (0,019 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 35 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru se získá 4-(m-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 105 až 106 °C.

Příklad 13

a) 5,00 g (0,02 molu) 8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydro[f]chinolinu se rozpustí v 70 ml methylenchloridu, k získanému roztoku se přidá 2,23 g (0,022 molu) triethylaminu a potom se při teplotě 0 °C přikape 3,85 g (0,022 molu) o-methoxybenzoylchloridu ve 20 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Chromatografování na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla a krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru se získá 4-(o-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin ve formě bílých krystalů o teplotě tání 139 °C.

b) 5,75 g (0,016 molu) 4-(o-methoxybenzoyl)-8-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 60 ml methylenchloridu a k získanému roztoku se při teplotě 0 °C přikape suspenze 6,70 g (0,033 molu) 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 60 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se provede extrakce 2N roztokem hydroxidu sodného a vodou, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Krystalizací ze směsi methylenchloridu a etheru se získá 4-(o-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion ve formě bílých krystalů o teplotě tání 179 °C.

Příklad 14

a) Ke 110,7 g chloridu hlinitého v 800 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě mezi 0 a 5 °C přikape během 50 minut roztok 96,9 g chloridu p-bromfenyloctové kyseliny ve 200 ml methylenchloridu. Potom se do směsi zavádí při teplotě mezi 0 a 5 °C po dobu 30 minut ethylen, načež se reakční směs míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se k ní při teplotě

mezi 0 a 3 °C přidá 600 ml studené vody. Methylenchloridová fáze se oddělí a promyje se dvakrát 350 ml 2N roztoku chlo-rovodíkové kyseliny a dvakrát 350 ml na-syceného roztoku hydrogenuhlčitanu sod-ného.

Vodné fáze se extrahuje 200 ml me-thylenchloridu. Spojené methylenchlorido-vé extrakty se vysuší síranem sodným a za-hustí se za sníženého tlaku. Zbytek se ne-chá vykristalovat ze 400 ml nízkovroucího petroletheru. Získá se 6-brom-3,4-dihydro-(1H)-naftalinon o teplotě tání 75 až 77 stupňů Celsia.

b) 35,0 g 6-brom-3,4-dihydro-2(1H)-nafta-linonu se vaří ve 250 ml benzenu a 12,5 ml pyrrolidinu za přítomnosti 0,5 g p-toluen-sulfonové kyseliny po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem. Po odpaření benzenu za sníženého tlaku se zbytek rozmíchá v di-ethyletheru. Vykristalovaný 1-(6-brom-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin taje při teplo-tě 125 až 127 °C. Z matečného louhu lze roz-mícháním v isopropyletheru izolovat další část shora uvedeného produktu o teplotě tání 127 až 128 °C.

c) K 35,5 g 1-(6-brom-3,4-dihydro-2-naf-tyl)pyrrolidinu se přidá 17,5 g akrylamidu a 0,65 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakč-ní směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 hodiny na teplotu 100 °C a na tep-lotu 150 °C. Reakční směs se potom smísí s 250 ml chloroformu, načež se nerozpust-né podíly odfiltrují. Získá se 8-brom-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-on o tep-lotě tání 227 až 228 °C. Po překrystalování z ethanolu taje tento produkt při teplotě 230 až 231 °C.

d) K suspenzi 5,2 g lithiualuminiumhyd-ridu ve 140 ml absolutního tetrahydrofura-nu míchané při teplotě 20 °C pod atmosfé-rou dusíku se během 35 minut při teplotě mezi 20 a 25 °C po částech přidá 19,0 g 8-brom-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom zahřívá 150 minut k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a pak se k ní přidá při teplotě mezi 0 a 10 °C 17 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, načež se zbytek na filtru něko-likrát promyje tetrahydrofuranem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získa-ný 8-brom-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chi-nolin se přímo dále zpracovává.

a) 13,9 g surového 8-brom-1,2,3,4,5,6-he-xahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 29 mililitrech pyridinu a 27,0 ml acetanhyd-ridu. Reakční směs se potom ponechá v klidu 20 hodin při teplotě místnosti, poté se odpaří, zbytek se dvakrát vyjme vždy 100 ml absolutního toluenu a poté se zís-kané roztoky odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový

roztok se chromatografuje na 200 g sili-kagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Jako elučního činidla se používá ethylacetátu. Produkt se překrystaluje z isopropyletheru a poté se získá 4-acetyl-8-brom-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin o teplotě tání 96 až 97 °C.

f) 8,0 g 4-acetyl-8-brom-1,2,3,4,5,6-hexa-hydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 80 mililitrech chloroformu, načež se k získané-mu roztoku přikape při teplotě mezi 0° a +5 °C 11,2 g 85% m-chlorperbenzové ky-seliny, rozpuštěné v 80 ml chloroformu. Po-tom se reakční směs dále míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 1,0 g jodidu draselného a 200 ml vody. Potom se až k odbarvení reakčního roztoku přidá thiosíran sodný. Chloroformová báze se od-dělí a promyje se 100 ml 2N roztoku hyd-roxidu sodného a 200 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se překrysta-luje z ethylacetátu. Získá se 4-acetyl-11-brom-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion o teplotě tání 162 až 164 °C.

Příklad 15

a) 12,0 g 6-methoxy-2-tetralonu se vaří ve 200 ml benzenu a 5,6 ml pyrrolidinu v přítomnosti 0,5 g bezvodé p-toluensulfono-vé kyseliny po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Poté se toluen odstraní za sniže-ného tlaku. K takto získanému surovému 1-(6-methoxy-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidi-nu se přidá 9,70 g akrylamidu a 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 ho-diny na teplotu 100 °C a na teplotu 150 °C. Reakční směs se potom rozdělí mezi 400 ml chloroformu a 40 ml vody. Organická fáze se dvakrát promyje 40 ml vody a vodné fá-ze se extrahuje 1x 100 ml chloroformu.

Chloroformové fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na 160 g silikagelu, veli-kost částic 0,2 až 0,5 mm, za použití me-thylenchloridu jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá 8-methoxy-1,4,5,8-tetrahydrobenzo[f]chino-lin-3(3H)-on o teplotě tání 208 až 209 °C.

b) K suspenzi 1,69 g lithiualuminium-hydridu v 50 ml absolutního tetrahydrofu-ranu míchané při teplotě 20 °C pod atmosfé-rou dusíku se během 35 minut po částech přidá při teplotě 20 až 25 °C 5,1 g 8-(me-thoxy-1,4,5,8-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chladičem, poté se ochladí a pak se k ní přidá při teplotě mezi 0 a 10 °C 1,5 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá sus-penze se zfiltruje a poté se zbytek na fil-

tru několikrát promyje tetrahydrofuranem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný 8-methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin se přímo dále zpracovává.

c) 4,7 g 8-methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 15 ml pyridinu a 11 ml acetanhydridu. Potom se nechá reakční směs v klidu 20 hodin při teplotě místnosti, poté se odpaří, odparek se dvakrát vyjme vždy 50 ml absolutního toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se chromatografuje na 50 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Produkt se vymývá methylenchloridem. 4-acetyl-8-methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin má po překrytlování z isopropyletheru teplotu tání 119 až 120 °C.

d) 21,3 g 4-acetyl-8-methoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 200 ml chloroformu a poté se k získanému roztoku přidá po kapkách při teplotě 0 až 5 °C roztok 38,0 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 250 ml chloroformu. Potom se reakční směs míchá 18 hodin při teplotě místnosti, načež se přidá jodid sodný a voda a poté se přidá až k odbarvení thiosíran sodný. Chloroformová fáze se promyje vodným amoniakem a roztokem chloridu sodného. Vodné fáze se extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku. Po překrytlování z ethylacetátu má 4-acetyl-11-methoxy-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion teplotu tání 156 až 158 °C.

Příklad 16

a) 20,6 g 5-chlor-1-tetralonu se rozpustí ve 100 ml alkoholu a k získanému roztoku se po částech přidá 2,2 g natriumborhydridu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 40 °C, potom se ochladí a poté se k ní při teplotě místnosti přidá 32 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Potom se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. 5-chlor-1-tetralol, který zbyde jako zbytek, se přímo dále zpracovává ve formě surového produktu.

b) 20,6 g surového 5-chlor-1-tetralolu se rozpustí ve 400 ml toluenu a k získanému roztoku se přidá 1,60 g p-toluensulfonové kyseliny. Směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem, přičemž se v odlučovači vody zachytí 1,9 ml vody. Potom se přidají 3 g molekulového síta (4×10^{-10} m) a reakční směs se zahřívá dalších 30 minut k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí, orga-

nická fáze se promyje jedenkrát 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlitanu sodného a dvakrát vždy 50 ml vody, vysuší se a za sníženého tlaku se odpaří. 5-chlor-3,4-dihydronaftalen, který se získá ve formě zbytku, se destiluje v kulíčkovém destilačním přístroji. Teplota varu 100 °C/6,7 Pa.

c) K roztoku 23,2 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 320 ml methylenchloridu se při teplotě mezi 0 a +5 °C během 20 minut po kapkách přidá roztok 17,0 g 5-chlor-3,4-dihydronaftalenu ve 300 ml methylenchloridu. Reakční směs se potom míchá 3,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se promyje šestkrát vždy 100 ml 5% vodného amoniaku. Methylenchloridová fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se za sníženého tlaku.

Ve formě zbytku se získá 5-chloroxirano[α]-2,3-dihydronaftalen, který se dále zpracovává ve formě surového produktu.

d) 24 g surového 5-chloroxirano[α]-2,3-dihydronaftalenu se rozpustí ve 350 ml toluenu. K tomuto roztoku se pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti po kapkách přidá čerstvě připravený roztok bromidu hořečnatého [4,25 g hořčičkových hoblin v 800 ml diethyletheru se pod atmosférou dusíku smísí s přídavkem 8,2 ml (25,5 g) bromu, poté se reakční směs vaří 30 minut a nerozpustné podíly se oddělí dekantací]. Potom se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Diethylether se oddestiluje za sníženého tlaku a kontinuálně se nahradí 1.000 ml toluenu. Získaná směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti a potom se promyje 300 ml a dvakrát vždy 100 ml studené vody. Vodné fáze se dále extrahuje 150 mililitry toluenu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu (velikost částic 0,04 až 0,063 mm). 5-chlor-2-tetralon eluovaný toluenem, se za účelem dalšího čištění destiluje v kulíčkovém destilačním přístroji (teplota varu 145 až 150 °C/5,2 Pa). Vykrytlovaný produkt taje při teplotě tání 32 až 34 °C. (Produkt jhne od 31 °C).

e) 11,07 g 5-chlor-2-tetralonu se vaří ve 200 ml benzenu a 10,1 ml pyrrolidinu za přítomnosti 0,3 g p-toluensulfonové kyseliny po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Získaný surový 1-(5-chlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin se bez dalšího čištění smísí s přídavkem 9,0 g akrylamidu a 0,5 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku 2 hodiny na teplotu 100 °C a 2 hodiny na teplotu 150 stupňů Celsia. K reakční směsi se přidá 250 ml ethylacetátu a 50 ml vody, načež se nerozpustné podíly odfiltrují, promyjí se e-

thylacetátem a vodou, vysuší se a překrystalují se z ethylacetátu. Získá se 7-chlor-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(4H)-on o teplotě tání 252–253 °C.

f) K suspenzi 1,30 g lithiualuminiumhydridu v 60 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchané pod atmosférou dusíku, se v průběhu 35 minut po částech přidá při teplotě mezi 20 a 25 °C 4,0 g 7-chlor-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(4H)-onu.

Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a poté se k ní při teplotě mezi 0 a 10 °C přidá 4,2 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, načež se zbytek na filtru pětikrát promyje vždy 20 ml tetrahydrofuranu a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný surový 7-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzochinolin se vyjme 10 ml pyridinu a 9,0 ml acethydridu. Reakční směs se ponechá v klidu 20 hodin při teplotě místnosti, potom se odpaří, odparek se vyjme dvakrát vždy 50 ml absolutního toluenu a poté se získané roztoky odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se chromatografuje na 70 g silikagelu (velikost částic 0,04 až 0,063 mm). Jako elučního činidla se použije chloroformu. Eluovaný 4-acetyl-7-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin taje po překrystalování z isopropyletheru při teplotě 89 až 90 °C.

g) 3,4 g 4-acetyl-7-chlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 100 mililitrech chloroformu, načež se k získanému roztoku přidá po kapkách při teplotě mezi 0 a 5 °C 6,8 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny rozpuštěné ve 100 ml chloroformu. Po 3 hodinách míchání při teplotě místnosti se k reakční směsi přidá 1,5 g jodidu draselného a 40 ml vody, načež se ke směsi přidá až k odbarvení reakčního roztoku thiosíran sodný. Chloroformová fáze se promyje 40 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a dvakrát 80 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. 4-acetyl-12-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazepin-3,8-dion taje po překrystalování z ethylacetátu při teplotě 160 až 162 °C.

Příklad 17

a) V 1 125 ml ethanolu se rozpustí 75,0 g 5-methoxy-1-tetralonu, načež se k tomuto roztoku při teplotě místnosti po částech přidá 8,05 g natriumborhydridu. Reakční směs se zahřívá 3,5 hodiny na teplotu 40 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti a potom se při teplotě místnosti 20 až 26 °C přidá 120 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Potom se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje methy-

lenchloridem. Organické fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se. Ve formě zbytku se získá 1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-naftalinol, který po překrystalování z n-hexanu taje při teplotě 78,5 až 79 °C.

b) 51,0 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-1-naftalinolu se vaří v 1,7 litru toluenu s 4,0 gramy p-toluensulfonové kyseliny 2 hodiny pod zpětným chladičem. Reakční směs se promyje 200 ml nasyceného roztoku hydrogenhlčitanu sodného a dvakrát 200 ml vody. Toluenní fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se za sníženého tlaku, přičemž ve formě zbytku zbyde surový 7,8-dihydro-1-naftylmethylether. Za účelem čištění se získaný surový produkt chromatografuje přes 600 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). 7,8-dihydro-1-naftylmethylether eluovaný n-hexanem se bez dalšího čištění přímo dále zpracovává. Vzorek tohoto produktu se destiluje v kuličkovém destilačním přístroji a pak vykazuje teplotu varu 110 °C/6,7 Pa.

c) K 50,3 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 800 ml methylenchloridu se při teplotě 0 a +5 °C přikape 36 g 7,8-dihydro-1-naftylmethyletheru, rozpuštěného v 600 mililitrech methylenchloridu. Potom se reakční směs míchá 5,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se promyje 6 × 200 ml 5% vodného amoniaku. Vodné fáze se extrahuje 300 ml methylenchloridu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Takto získaný 5-methoxyoxirano-[α]-2,3-dihydronaftalen se bez předběžného čištění rozpustí v 800 ml toluenu. K tomuto roztoku se přikape pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti čerstvě připravený roztok bromidu hořečnatého [9,2 g hořečkových hoblin se v 1,7 litru diethyletheru smísí pod atmosférou dusíku s přidavkem 17,8 ml (55,2 g) bromu, načež se směs vaří 30 minut a poté se nerozpuštěné podíly oddělí dekantací]. Potom se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Diethylether se oddestiluje za sníženého tlaku a kontinuálně se nahradí 2 litry toluenu. Získaný roztok se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti a promyje se 3 × 200 mililitry studené vody, načež se vodné fáze extrahuje 300 ml toluenu. Organické fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a zahustí se.

Zbýlý surový 3,4-dihydro-5-methoxy-2-(1H)-naftalinon se chromatografuje přes 500 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Jako elučního činidla se použije toluenu. Produkt eluovaný toluenem se bez účelem dalšího čištění destiluje v kuličkovém destilačním přístroji a potom produkt taje při teplotě 37,5 až 38,5 °C.

d) 10,18 g 3,4-dihydro-5-methoxy-2-(1H)-

naftalinonu se vaří ve 200 ml benzenu a 4,8 ml pyrrolidinu v přítomnosti 0,25 g p-toluensulfonové kyseliny 2 hodiny pod zpětným chladičem. Toluén se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se rozmíchá v nízkovroucím petroletheru. 1-(5-methoxy-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin se odfiltruje a poté taje při teplotě 77 až 78 °C.

e) K 9,9 g 1-(5-methoxy-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidinu se přidá 7,3 g akrylamidu a 0,4 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku vždy 2 hodiny na 100 °C a 2 hodiny na 150 °C a potom se přidá 150 ml chloroformu a 30 ml vody. Vyloučený 1,4,5,6-tetrahydro-7-methoxy-3(2H)-chinolin se odfiltruje a taje při 248 až 250 °C.

f) K suspenzi 3,1 g lithialuminiumhydridu ve 120 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchané při teplotě 20 °C pod atmosférou dusíku se přidá po částech během 35 minut při teplotě mezi 20 a 25 °C 9,1 g 1,4,5,6-tetrahydro-7-methoxy-3(2H)-chinolinu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a poté se k ní při teplotě mezi 0 a 10 °C přidá 9,7 ml 6,5N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje, potom se zbytek na filtru několikrát promyje vždy 20 ml tetrahydrofuranu a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný 1,2,3,4,5,6-hexahydro-7-methoxybenzo[f]chinolin se přímo dále zpracovává.

g) 9,0 g 1,2,3,4,5,6-hexahydro-7-methoxybenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 20 ml pyridinu a 17,5 ml acetanhydridu. Reakční směs se ponechá v klidu 20 hodin při teplotě místnosti, potom se odpaří, zbytek se vyjme dvakrát vždy 75 ml absolutního toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v ethylacetátu a ethylacetátový roztok se chromatografuje na 100 gramů silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 milimetrů).

4-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-7-methoxybenzo[f]chinolin eluovaný ethylacetátem a překrystalovaný z isopropyletheru taje při teplotě 128 až 130 °C.

h) 4,87 g 4-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-7-methoxybenzo[f]chinolinu se rozpustí ve 120 ml chloroformu a poté se k získanému roztoku při teplotě 0 až 5 °C po kapkách přidá roztok 9,55 g 85% m-chlorperbenzové kyseliny ve 120 ml chloroformu. Potom se reakční směs míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 1,6 g jodidu draselného a 40 ml vody a poté se k odbarvení reakčního roztoku přidá thiofuran sodný. Chloroformová fáze se promyje 40 mililitry 2N roztoku hydroxidu sodného a dvakrát 100 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloro-

formové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 60 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Jako elučního činidla se použije methylenchloridu. Produkt eluovaný methylenchloridem a překrystalovaný z ethylacetátu skýtá 4-acetyl-1,2,4,5,6,7-hexahydro-12-methoxy-4-benzazecin-3,8-dion o teplotě tání 170 až 172 °C.

Příklad 18

a) K 115 g chloridu hlinitého v 700 ml methylenchloridu se za míchání při teplotě 0 až 5 °C přikape v průběhu 60 minut roztok 149,4 g 2,4-dichlorfenylacetylchloridu ve 200 ml methylenchloridu. Potom se do směsi zavádí při teplotě mezi 0 a 5 °C podobu 30 minut ethylen, načež se reakční směs dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se k ní přidá při teplotě mezi 0° a 5 °C 300 ml ledové vody. Methylenchloridové fáze se promyje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou. Vodné fáze se extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridové fáze se spojí, vysuší se a odpaří se. Zbytek se rozmíchá se 100 ml nízkovroucího petroletheru, posléze se přidá dalších 250 ml nízkovroucího petroletheru a vše se nechá v chladničce v klidu po dobu 72 hodin. Pevný produkt se potom odfiltruje a za vymývání chloroformem se roztok chromatografuje na 600 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 milimetrů).

Získá se 6,8-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinon, který po překrystalování z nízkovroucího petroletheru při teplotě 0 až 5 stupňů Celsia má teplotu tání 90 až 92 °C.

b) 30,0 g 6,8-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftalinonu se vaří ve 250 ml benzenu a 11,5 ml pyrrolidinu za přítomnosti 0,5 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny po dobu 2 hodin pod zpětným chladičem. Získaný 1-(6,8-dichlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin se za účelem čištění rozmíchá ve 150 mililitrech isopropyletheru. Odfiltrovaná pevná látka taje při teplotě 84 až 86 °C. Z matečných louhů je možno izolovat další část produktu o teplotě tání 84,5 až 85,5 stupňů Celsia. Obě části produktu se spojí a po překrystalování z isopropyletheru se získá 1-(6,8-dichlor-3,4-dihydro-2-naftyl)pyrrolidin o teplotě tání 85,5 až 86 °C.

c) K 30,6 g 1-[6,8-dichlor-3,4-dihydro-2(1H)-naftyl]pyrrolidinu se přidá 16,2 g akrylamidu a 0,9 g bezvodé p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se zahřívá pod atmosférou dusíku nejprve 2 hodiny na teplotu 100 °C a potom 2 hodiny na teplotu 150 stupňů Celsia. Po ochlazení se reakční směs rozmíchá při teplotě místnosti v 80 ml směsi chloroformu a ethylacetátu v poměru 1 :

: 1. Získá se 8,10-dichlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-on, který po překrystalování z ethylacetátu taje při 212 až 214 °C.

d) K suspenzi 2,26 g lithiualuminiumhydridu v 67 ml absolutního tetrahydrofuranu, míchané při teplotě 20 °C pod atmosférou dusíku, se v průběhu 35 minut při teplotě 20 až 25 °C po částech přidá 8,0 g 8,10-dichlor-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]chinolin-3(2H)-onu. Reakční směs se potom zahřívá po dobu 150 minut k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a při teplotě mezi 0 a +10 °C se přidá 7,38 ml 6,5 N roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá suspenze se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Takto získaný 8,10-dichlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin se vyjme 16 mililitry pyridinu a 14 ml acetanhydridu, roztok se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti, potom se odpaří, zbytek se dvakrát vyjme vždy 50 ml toluenu a získané roztoky se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 100 g silikagelu (velikost částic 0,2 až 0,5 mm). Jako elučního činidla se používá chloroformu. Eluovaný 4-acetyl-8,10-dichlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolin taje po překrystalování z isopropyletheru při teplotě 99 až 101 °C.

e) 4,2 g 4-acetyl-8,10-dichlor-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[f]chinolinu se rozpustí v 80 ml chloroformu a k získanému roztoku se při teplotě 0 až +5 °C po kapkách přidá roztok 7,45 g 85% m-chlorperbenzoové kyseliny v 80 ml chloroformu. Potom se reakční směs míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 1,5 g jodidu draselného a 50 ml vody a potom se až do odbarvení reakčního roztoku přidá thiosíran sodný. Chloroformová fáze se promyje 40 mililitry 2N roztoku hydroxidu sodného a potom dvakrát vždy 100 ml vody. Vodné fáze se extrahuje 100 ml chloroformu. Spojené chloroformové extrakty se vysuší a odpaří se za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje z isopropyletheru. Získá se 4-acetyl-9,11-dichlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion o teplotě tání 152 až 153 °C.

Příklad A

Připraví se tablety dále uvedeného složení, které obsahují jako účinnou látku 4-acetyl-

-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion:

na 1 tabletu

1. účinná látka (mikronisovaná)	50 mg
2. laktóza	120 mg
3. kukuřičný škrob	50 mg
4. polyvinylpyrrolidon	8 mg
5. natrium-karboxymethylovaný škrob	20 mg
6. hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg

250 mg

Účinná látka se smísí se směsí laktózy a kukuřičného škrobu na homogenní směs. Tato směs se proseje sítem, potom se zvlhčí vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu, granuluje se a vysuší se. Vysušený granulát se smísí s natrium-karboxymethylovaným škrobem a hořečnatou solí stearové kyseliny. Takto získaná směs se slisuje na tablety vhodné velikosti opatřené rýhou k jemnější úpravě dávkování.

Příklad B

Připraví se tablety dále uvedeného složení, které obsahují jako účinnou látku 4-acetyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dion:

na 1 tabletu

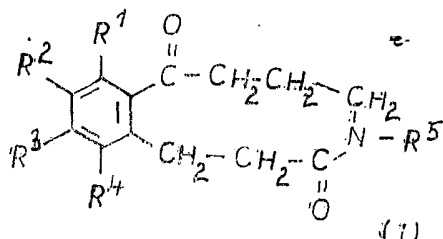
1. účinná látka (mikronisovaná)	10 mg
2. laktóza	88 mg
3. mikrokrytalická celulóza	60 mg
4. kukuřičný škrob	20 mg
5. natriumkarboxymethylovaný škrob	20 mg
6. hořečnatá sůl stearové kyseliny	2 mg

200 mg

Účinná látka se smísí s laktózou na homogenní směs. Tato směs se proseje sítem, pak se k ní přimísí směs mikrokrytalické celulózy, kukuřičného škrobu a natrium-karboxymethylovaného škrobu a přidá se hořečnatá sůl stearové kyseliny. Takto získaná směs připravená pro lisování se zpracovává na tablety vhodné velikosti, které jsou opatřeny rýhou k jemnější úpravě dávkování.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů benzazecinu obecného vzorce I



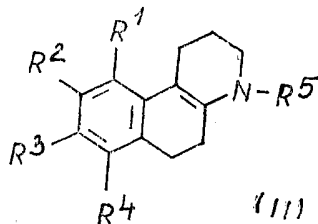
ve kterém

R^1 a R^2 znamenají atom vodíku nebo chloru,

R^3 znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo methoxyskupinu,

R^4 znamená atom vodíku, atom chloru nebo methoxyskupinu a

R^5 znamená atom vodíku, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, benzoylovou skupinu, chlorbenzoylovou skupinu, methoxybenzoylovou skupinu neb fenylacetylovou skupinu, s tím, že 2 nebo 3 ze symbolů R^1 až R^4 znamenají atomy vodíku, vyznačují se tím, že se oxiduje derivát benzochinolinu obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají shora uvedené významy.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom chloru, a R^1 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku, zatímco R^5 má význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 znamená atom chloru, a R^1 , R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku, zatímco R^5 znamená totéž co v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo methoxyskupinu, R^1 , R^2 a R^4 znamenají atomy vodíku a R^5 má význam uvedený v bodu 1.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená atom chloru nebo methoxyskupinu, R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku a R^5 má význam uvedený v bodu 1.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^3 znamenají atomy chloru, R^2 a R^4 znamenají atomy vodíku a R^5 má význam uvedený v bodu 1.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 6 a R^5 znamená acetylovou skupinu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-9-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-11-fluor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-9,11-dichlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-11-methoxy-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-propionyl-4-benzazecin-3,8-dionu.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-benzoyl-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-(o-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-(m-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

17. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-(p-methoxybenzoyl)-11-chlor-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 11-chlor-4-(p-chlorbenzoyl)-1,2,4,5,6,7-hexahydro-4-benzazecin-3,8-dionu.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 4-acetyl-1,2,4,5,6,7-hexahydro-12-methoxy-4-benzazecin-3,8-dionu.