

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227014
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 06 79

(21) (PV 5160-81)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 04 79
(31641) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 215/16

(C 07 D 215/16,
215/20, 215/54)

(72)

Autor vynálezu

KORNFELD EDMUND CARL, BACH NICHOLAS JAMES, INDIANAPOLIS,
INDIANA (Sp. st. a.)

(73)

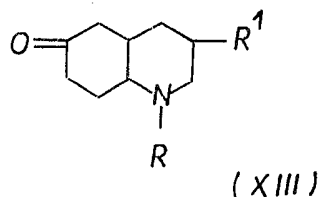
Majitel patentu

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

(54) Způsob přípravy derivátů dekahydrochinolinu

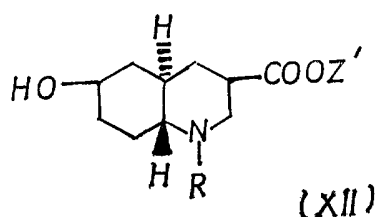
1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy derivátů dekahydrochinolinu obecného vzorce XIII



kde

R je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, allyl nebo benzyl a R¹ je COOZ', kde Z' je alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenylem substituovaný alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, který se vyznačuje tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII



2

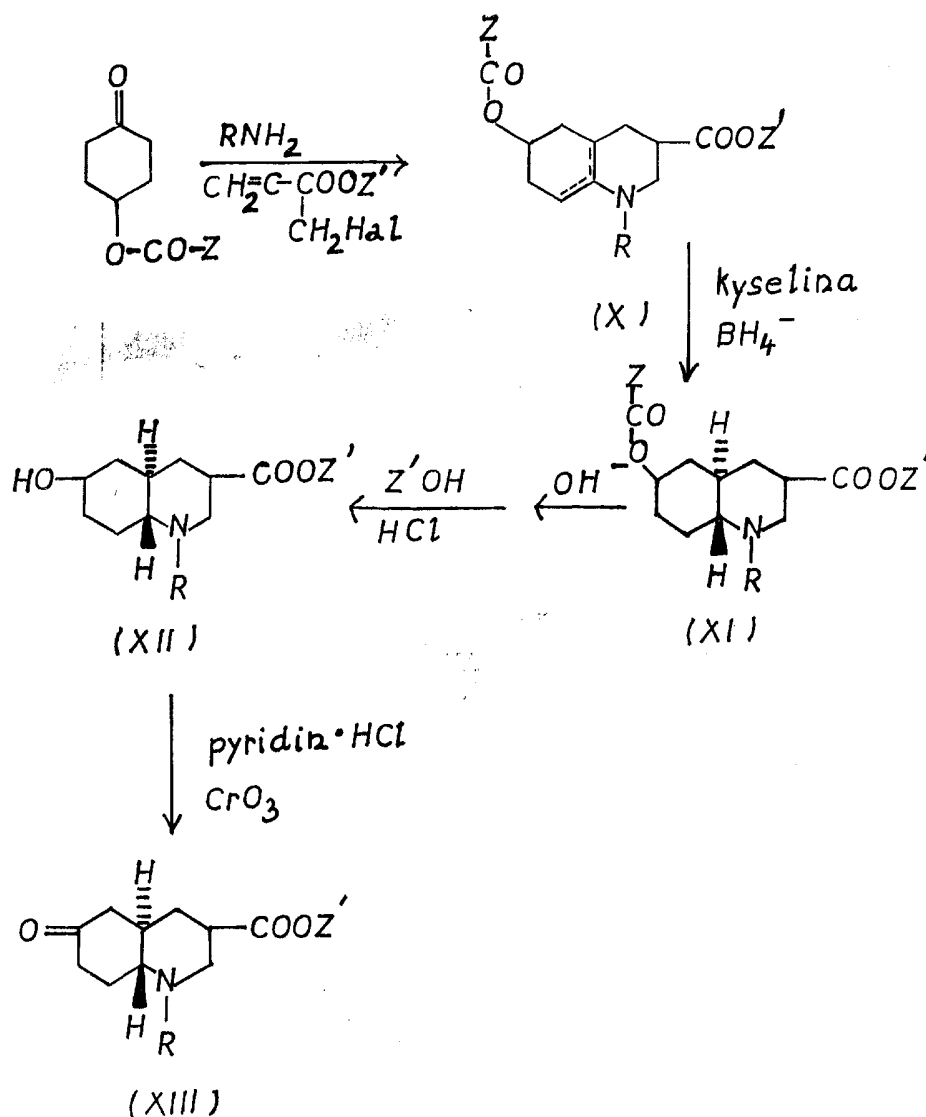
kde

R a Z' mají význam uvedený výše, s pyridinhydrochloridem a kyslíčkem chromovým.

Ve výše uvedených vzorcích výraz alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku zahrnuje methyl a ethyl a výraz alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku zahrnuje také n-propyl a isopropyl.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují postupem obecně znázorněným v reakčním schématu. Postup je znázorněn pouze (vzhledem k stereochemii na spojení kruhů) na jednom stereoisomeru, to je 4aβ,8aα-isomeru.

Reakční schéma



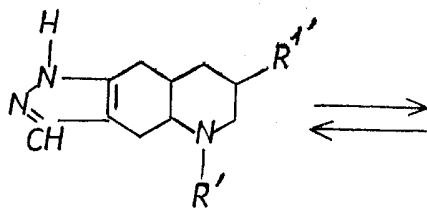
kde

Z je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, alkenyl s 2 až 3 atomy uhlíku, alkynyl s 2 až 3 atomy uhlíku, cykloalkyl s 5 až 6 atomy uhlíku, fenyl nebo substituovaný fenyl, kde substituentem je methyl, methoxyl nebo atom chloru v kterékoli poloze fenylového kruhu, hal je atom chloru nebo bromu a Z' je část snadno hydrolyzovatelné skupiny Z'—O—CO, jako je akyl s 1 až 2 atomy uhlíku, fenylem substituovaný alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, například benzyl, fenethyl, p-methoxybenzyl, methyl nebo ethyl.

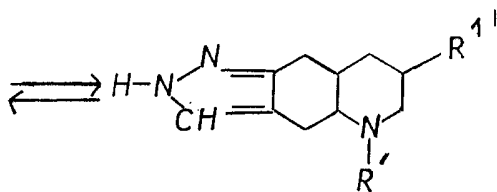
V souhlase s reakčním schématem 4-acyloxycyklohexanon se nechá reagovat s esterem α -halogenmethylakrylové kyseliny, například ethylesterem a aminem, RNH_2 , kde R je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, allyl nebo benzyl. Produktem této reakce je směs dl-1-substituovaný-3-ethoxykarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinolinu a dl-1-substituovaný-3-ethoxykarbonyl-6-acyloxy-

1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydrochinolinu vzorce X, kde tečkovaná čára znázorňuje alternativní polohy dvojných vazeb. Připraví se hydrochloridy těchto isomerů a vzniklá směs se redukuje kyanoborohydridem sodným a získá se trans-dl-1-substituovaný-3-ethoxykarbonyl-6-acyloxydekahydrochinolin (XI). Hydrolyza tohoto diesteru poskytuje 6-hydroxy-3-karboxylovou kyselinu a následující re-esterifikací karboxylové kyseliny ethanolom nebo jiným vhodným alkoholem v přítomnosti kyseliny poskytuje nový meziprodukt, trans-dl-1-substituovaný 3-ethoxykarbonyl-6-hydroxydekahydrochinolin (XII). Oxidací hydroxylové skupiny Sarettovým reakčním činidlem (pyridinhydrochlorid a kysličník chromový) se připraví odpovídající požadovaná 6-oxosloučenina (XIII).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou použitelné jako výchozí sloučeniny pro přípravu oktahydropyrazolo[3,4-g]chinolinů obecného vzorce Ia a Ib



(1a)



(1b)

kde

R' je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku nebo allyl a

R¹ je atom vodíku nebo skupiny CH₂X, kde X je OCH₃, SCH₃, CN, SO₂CH₃ nebo CONH₂ a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Sloučeniny obecných vzorců 1a a 1b spolu s jejich farmaceuticky vhodnými solemi jsou použitelné jako agonisty dopaminu.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujícím příkladu.

Příklad 1

Směs 10 ml n-propylaminu a 400 ml toluenu se ochladí v ledové lázni. Pak se přikape roztok 16,5 g ethylesteru α-(brommethyl)-akrylové kyseliny v 50 ml toluenu. Vzniklá směs se míchá za chlazení 25 minut. Pak se přikape roztok 11 g 4-benzoyloxy-cyklohexanonu v 75 ml toluenu. Tato nová směs se zahřívá k varu 23 hodin v dusíkové atmosféře. Zpětný chladič se opatří Soxletovým extraktorem obsahujícím 5A síta pro odstraňování vody. Pak se reakční směs ochladí a vychlazená směs se filtruje. Odpařením filtrátu se získá odparek sestávající ze směsi 1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinolinu a 1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7-oktahydrochinolinu. Odparek se rozpustí ve směsi rozpouštědel ether-chloroform a vzniklý roztok se nasatí plynným chlorovodíkem, přičemž teplota se udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Od takto vzniklého krystalického hydrochloridu se dekantací odstraní rozpouštědlo. Soli se rozpustí v 100 mililitrech methanolu, přidá se 300 ml tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se ochladí v ledové lázni. K míchané ochlazené reakční směsi se přidá po částech 15 g kyanoboro-

hydridu sodného. Po skončení přidávání se reakční směs míchá dalších 1,25 hodiny, načež se zředí vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného. Vodná alkalická směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se vysuší. Odpařením rozpouštědla se získá trans-dl-1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-benzoyloxydekahydrochinolin. Sloučenina se rozpustí ve směsi 400 ml methanolu a 100 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Tato směs se míchá 64 hodin při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře, načež se těkavé složky odstraní odpařením ve vakuu. Vzniklý odparek se suspenduje v 800 ml ethanolu a 15 ml 12N vodné kyseliny chlorovodíkové. Esterifikační směs se zahřívá k varu a asi 300 ml rozpouštědla se pak oddestiluje. Přidá se dalších 300 ml ethanolu a reakční směs se zahřívá 26 hodin k varu v zařízení opatřeném Soxhletovým nástavcem obsahujícím 3A síta. Reakční směs se ochladí, zředí vodným roztokem kyselého uhličitánu sodného a alkalická směs se několikrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se spojí a spojené extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak vysuší. Odpařením chloroformu se získá 10,3 g odparku obsahujícího trans-dl-1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-hydroxydekahydrochinolin vzniklý výše popsanou hydrolýzou, který se vyčistí chromatografií na 150 g florisilu použitím chloroformu obsahujícího zvyšující se množství (2 až 10 %) methanolu, jakožto elučního činidla.

Z 8,8 g trans-dl-1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-hydroxydekahydrochinolinu v 400 ml methylenchloridu se připraví roztok, ke kterému se přidá 4,1 g octanu sodného. Pak se přidá 10,8 g směsi pyridinhydrochloridu a kysličníku chromového a vzniklá směs se míchá 22 hodin. Reakční směs se filtruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Vzniklý koncentrát se rozpustí v chloroformu a chloroformový roztok se chromatografuje na 150 ml gramů florisilu použitím chloroformu se zvyšujícím se množstvím (1 až 2 %) methanolu. Frakce podle chromatografie na tenké vrstvě obsahující trans-dl-1-n-propyl-3-ethoxykarbonyl-6-oxodekahydrochinolin.

IČ (CHCl₃)

1715 cm⁻¹ keton >C=O

1725 cm⁻¹ ester >C=O

NMR (CDCl₃) (60 MHz)

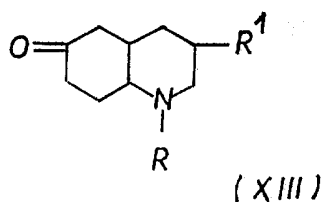
53 cps, triplet, >N—CH₂—CH₂—CH₃

77 cps, triplet, —O—CH₂—CH₃

250 cps, kvartet, —O—CH₂CH₃.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

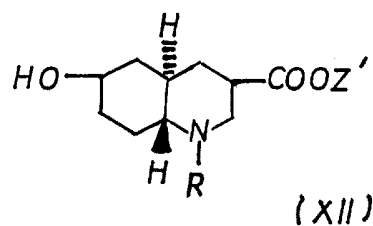
Způsob přípravy derivátů dekahydrochinolinu obecného vzorce XIII



kde

R je alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, allyl nebo benzyl, a R¹ je COOZ', kde Z' je alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku nebo fenylem substitu-

vaný alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII



kde

R a Z' mají význam uvedený výše, s pyridinhydrochloridem a kyslíčkem chromovým.