

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

50040

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 01.VI.1962 (P 98 976)

Pierwszeństwo: 29.VIII.1961 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 25.IX.1965

Kl. 12p, 1/01

MKP C 07 d

39/12

UKD



Twórca wynalazku: James Ray Tretter

Właściciel patentu: Chas. Pfizer & Co., Inc. Brooklyn (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-hydroksybenzopirydokoliny

1 Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych hydroksybenzopirydokoliny, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza wodór, niższą grupę alkoksylową i alkilową o 1—5 atomach węgla, przy czym obydwie grupy R mogą tworzyć razem grupę metylenodwuoksylową, R' oznacza grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, benzylooksylową, allylooksylową, propargilooksylową, alkilową o 1—6 atomach węgla, trójfluorometylową, fenylową, p-chlorofenylową, o-metoksyfenylową, p-tolilową, p-anizylową, 3-pirydylową i niższą grupę N-monoalkiloaminową; R'' oznacza grupę N,N-dwuetyloaminową, N,N-dwuizopropylaminową, N-etylo-N-izopropylaminową, N-(alkilo)-N-fenylaminową i N-(alkilo)-N-(p-tolilo)-aminową, przy czym w grupach tych występuje niższa grupa alkilowa. W opisie stosuje się nomenklaturę Pattersona, której zasadę wyjaśnia wyżej wymieniony, ogólny wzór strukturalny 1 dla 2-acylooksy-3-karboksyamido-9, 10-dwupodstawionej-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (patrz A. M. Patterson i inni, The Ring Index, Reinhold Publishing Corp., New York 1940).

Typowymi związkami z szeregu takich benzopirydokolin są: 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina (CH_3COO — postać axialna), 2-benzoiloksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-11b-H-benzopirydokolina $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}$ (postać axialna) 2-(N-monoetylo-

2 karbamyloksy)-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina ($\text{C}_2\text{H}_5\text{NHCOO}$ — postać axialna) 2-etoksykarboksy-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOO}$ — postać axialna) 2-trójfluoroacetoksy-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina (CF_3COO — postać axialna), 2-acetoksy-3-(N-etylo-N-izopropylkarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina (CH_3COO — postać axialna) i tym podobne. Wszystkie te związki są wartościowymi produktami leczniczymi wskutek swych właściwości uspokajających, gdy odpowiadają mieszaninom axialno-equatorialnym od których pochodzą. Odpowiednie równikowe izomery posiadają te właściwości w znacznie mniejszym stopniu od ich wyżej wspomnianych epimerów, lecz są pożytecznymi produktami w wytwarzaniu axialno-equatorialnych mieszanin, za pomocą znanych fachowcowi standardowych metod (na przykład przez zastosowanie izopropanolanu glinu w acetonie). Ponadto oczywistym jest, że axialno-equatorialne mieszaniny są również użyteczne jako produkty pośrednie w wytwarzaniu epimerów tego szeregu axialnych związków.

Według wynalazku pochodne 2-hydroksybenzopirydokoliny o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję 2-hydroksybenzopirydokoliny o wzorze 2, w któ-

rzym R oznacza wodór, niższą grupę alkoksylową lub alkilową o 1—5 atomach węgla, przy czym dwie grupy R mogą tworzyć razem grupę metylenodwukoksylową; R'' oznacza grupę N,N-dwuetyloaminową, N,N-dwuzopropylaminową, N-etylo-N-izopropylaminową, N-(alkilo)-N-fenylaminową i N-(alkilo)-N-(p-tolilo)-aminową, przy czym grupy alkilowe są niższymi alkilami ze związkiem o wzorach (R'CO)₂O, R'COCl lub R''NCO, w których R' oznacza grupę alkoksylową o 1—5 atomach węgla, benzylooksylową, alkilooksylową, propargilooksylową, fenyłową, p-chlorofenyłową, o-metoksyfenyłową, p-tolilową, p-anizylową lub 3-pirydyłową, a R'' oznacza niższą grupę alkilową.

Sposób wytwarzania może się różnić w zależności od rodzaju związku jaki ma być otrzymany, a więc w zależności od tego czy będzie się wytwarzać ester czy też karbaminian lub węglan. Estry 2-hydroksybenzopirydokoliny otrzymuje się z dużą wydajnością przez reakcję 2-hydroksybenzopirydokoliny, w warunkach zasadniczo bezwodnych z czynnikiem acylującym takim jak bezwodnik kwasu karboksylowego o 2—7 atomach węgla, bezwodnik kwasu trójfлуorooctowego, bezwodnik kwasu benzooesowego, bezwodnik kwasu p-chlorobenzooesowego, bezwodnik kwasu o-metoksybenzooesowego, bezwodnik kwasu p-toluenowego, bezwodnik kwasu p-anizowego i bezwodnik kwasu nikotynowego, w obecności trzeciorzędowej zasady jako katalizatora (choć to nie jest absolutnie konieczne), w temperaturze od 20°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej (która może w niektórych przypadkach wynosić 140°C), w ciągu 1—30 godzin. Stosunek molowy tego czynnika acylującego do 2-hydroksybenzopirydokoliny jako produktu wyjściowego wynosi zasadniczo od 1:1 do 5:1, a trzeciorzędową aminę stosuje się zasadniczo w 25—150% wagowo w stosunku do stosowanego czynnika acylującego (trzeciorzędowa amina może być i często jest używana jako rozpuszczalnik i w takim przypadku stosuje się jej nadmiar). Chociaż można, a nawet w pewnych przypadkach jest to pożądane, reakcję prowadzić bez rozpuszczalnika. Rozpuszczalnik jest wskazany, gdy czynnik acylujący jest stałym związkiem. Odpowiednimi rozpuszczalnikami w związku z tym są prawie wszystkie obojętne, bezwodne organiczne rozpuszczalniki, takie jak aceton, metyloetyloketon, metyloizobutyloketon, benzen, toluen, ksylen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, chlorek metylenu, chloroform, dwuchlorek etylenu, tetrachloroetan, octan metylu, octan etylu, octan izopropylu, propionian metylu, propionian etylu, eter etylowy, eter izopropylowy, eter n-propylowy itd. oraz niższe kwasy karboksylowe takie jak kwas octowy, lodowaty, kwas propionowy, kwas izomasłowy i inne. Jednakże, jak już poprzednio podano, reakcję na ogół prowadzi się w nieobecności rozpuszczalnika, przez zastosowanie jedynie nadmiaru czynnika acylującego, jeżeli ten ostatni jest ciekły. Podobnie nadmiar trzeciorzędowej aminy może służyć jako rozpuszczalnik. Korzystnymi trzeciorzędowymi aminami do stosowania jako rozpuszczalniki i (albo) jako katalizatory w tej reakcji są: trójetylamina, dwumetyloanilina, pirydyna, pikolina, lutydyna, kolidyna, chinolina itd.

Można również wytwarzać związki 2-acylooksylo-
we przez traktowanie odpowiedniej zasady 2-hydroksybenzopirydokoliny chlorkiem acylu jako
czynnikiem acylującym, zamiast odpowiedniego
bezwodnika kwasowego. Reakcję tę prowadzi się
na ogół w obojętnym rozpuszczalniku organicznym
w warunkach bezwodnych, w obecności nadmiaru
odpowiedniego czynnika zasadowego, w tempera-
turze 0°—100°C w ciągu od 1/2 godziny do 8 godzin.
Najkorzystniej i najekonomiczniej w praktyce pro-
wodzi się reakcję w temperaturze pokojowej. Jak-
kolwiek można stosować każdy obojętny rozpusz-
czalnik organiczny jako odpowiednie środowisko
reakcji acylowania, jednakże najbardziej pożądane
jest stosowanie takich rozpuszczalników jak aro-
matyczne węglowodory, chlorowcowane niższe wę-
glowodory, niższe alkiloketony, niższe estry alki-
lowe niższych kwasów karboksylowych, niższe eter-
y dwualkilowe, dioksan i tetrahydrofuran. Kor-
zystnymi aromatycznymi węglowodorami pod tym
względem są: benzen, toluen i ksylen; chlorowcowa-
nymi niższymi węglowodorami — chlorek metylenu,
chloroform, dwuchlorek etylenu i czterochloroetan;
niższymi alkiloketonami — aceton, metyloetylo-
loketon i metyloizobutyloketon; niższymi estrami
alkilowymi niższych kwasów karboksylowych —
octan metylu, octan etylu, octan izopropylu, pro-
pionian metylu, propionian etylu itd.; niższymi eter-
ami dwualkilowymi — eter dwuetylowy, eter dwu-
izobutylowy, eter dwu-n-butyłowy itd. Odpowied-
nimi środkami zasadowymi w procesie według wy-
nalazku są tlenki metalu alkalicznego i metalu
ziem alkalicznych, dwuwęglany i węglany, tlenek
magnezu, dwutlenek sodowy, węglan sodowy i wę-
glan magnezowy oraz trzeciorzędowe aminy takie
jak trójetylamina, N,N-dwumetyloanilina i piry-
dyna. Stwierdzono, że najbardziej pożądaną pod
tym względem jest trójetylamina, ponieważ można
ją łatwo usuwać z mieszaniny reakcyjnej w postaci
stałego chlorowodoru jako produktu ubocznego.

Według wynalazku, związki takie jak na przykład
2-alkoksykarboksybenzopirydokoliny wytwarza się
przez reakcję odpowiedniej zasady 2-hydroksyben-
zopirydokoliny, lub jej soli addycyjnej z kwasem,
w zasadniczo bezwodnych warunkach z co najmniej
równoważną ilością estru chlorokarboalkoksylowe-
go o 2—8 atomach węgla, w temperaturze 0°—50°C,
w ciągu 5—35 godzin, w obecności odpowiedniego
czynnika zasadowego. Przykładem takich estrów
chlorokarboalkoksylowych są: chloromrówczan
metylu, chloromrówczan etylu, chloromrówczan
izopropylu, chloromrówczan III-rzęd. butylu, chlo-
romrówczan n-amylu, chloromrówczan n-heksylu,
chloromrówczan benzylu, chloromrówczan alililu,
chloromrówczan propargilu itd. Obojętnymi roz-
puszczalnikami mogą być niższe alkiloketony, niż-
sze alkilonitryle, niższe estery dwualkilowe, tetra-
hydrofuran, dioksan, chlorowane niższe węglowo-
dory; N,N-dwu (alkilo) podstawione pochodne niż-
szych alkanowych karboksamidów i niższe estry
alkilowe niższych kwasów karboksylowych, przy
czym jako niższy alkil rozumie się alkil o 1—4 ato-
mach węgla. Korzystnymi niższymi alkiloketonami
są: aceton, metyloetyloketon, metyloizobutyloketon
itd.; niższymi alkilonitrylami — acetonitryl, propiono-

nitryl, itd.; niższymi eterami dwualkilowymi — eter dwuetylowy, eter dwuizopropylowy, eter dwu-n-propylowy, eter dwuizobutyłowy, eter dwu-n-butyłowy itd.; chlorowanymi niższymi węglowodarami — chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, dwuchlorek etylenu, tróchloroetylen, tetrachloroetan itd.; podczas gdy korzystnymi N,N-dwu (alkilo) podstawionymi pochodnymi niższych karboksamidów są: dwumetyloformamid, dwuetyloformamid, dwumetyloacetamid, dwuetyloacetamid itd.; a niższych estrów alkilowych niższych kwasów karboksylowych — mrówczan metylu, mrówczan etylu, octan metylu, octan etylu, octan izopropylu, octan n-butyłu, propionian metylu itd.

Według szczególnej postaci wynalazku, reakcję korzystnie prowadzi się w zasadniczo bezwodnych warunkach, w obecności odpowiedniego czynnika zasadowego, a mianowicie zasady nieorganicznej lub trzeciorzędowej aminy. Korzystnymi zasadami nieorganicznymi są tlenki, dwuwęglany i węglany metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych, takie jak tlenek magnezu, dwuwęglan sodowy i węglan potasowy, podczas gdy korzystnymi III-rzęd. aminami organicznymi są: trójetyleamina, pirydyna, pikolina, lutydyna, kolidyna, chinolina, N,N-dwumetyloanilina i N,N-dwuetyloanilina. Na ogół, należy to podkreślić, że chociaż w reakcję wchodzi zasadniczo równoważne ilości 2-hydroksybenzopirydokoliny i podstawionego chloromrówczanu stwierdzono, że korzystnie jest stosować niewielki nadmiar chloromrówczanu w celu zapewnienia całkowitej reakcji. Obojętny rozpuszczalnik organiczny należy stosować w dostatecznej objętości do rozpuszczenia obu reagentów i w ten sposób stworzyć jednorodne środowisko, w którym będzie zachodzić reakcja. W praktyce korzystnie jest rozpuścić oddzielnie reagenty w pożądanym rozpuszczalniku, po czym dodać roztwór chloromrówczanu do roztworu zasady 2-hydroksybenzopirydokoliny. Odzyskiwanie połączonych mrówczanów według wynalazku przeprowadza się łatwo przez usunięcie najpierw z mieszaniny reakcyjnej ubocznego produktu w postaci nieorganicznej soli lub soli addycyjnej aminy z kwasem, przez odsączenie, następnie usunięcie rozpuszczalnika przez odparowanie przesącza prawie do sucha, pod zmniejszonym ciśnieniem lub co najmniej do momentu, w którym zaczyna się krystalizacja pożądanego produktu.

Wreszcie karbaminiany to znaczy niższe N-monoalkilokarbamyloksybenzopirydokoliny wytwarza się przez reakcję odpowiednich 2-hydroksybenzopirydokolin z izocyjanianem niższego alkile. Zwłaszcza reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w ciągu co najmniej 16 godzin, chociaż to nie jest bezwzględnie konieczne, gdyż można w wielu przypadkach zakończyć reakcję w krótszym czasie na przykład w ciągu 2—5 godzin. Jednakże konieczne jest zachowanie warunków bezwodnych, w celu zapobieżenia tworzeniu się niepołączonych produktów ubocznych wskutek rozkładu izocyjanianu. Stosuje się izocyjanian, w ilości co najmniej równoważnikowej w stosunku do ilości 2-hydroksybenzopirydokoliny, jakkolwiek nadmiar jest niepołączony z takich samych co poprzednio względów. Może być również korzystne prowadzenie reakcji

w obojętnym wobec reakcji rozpuszczalniku, z którym zarówno izocyjanian jak i 2-hydroksybenzopirydokolina wzajemnie się mieszają. Korzystnymi pod tym względem rozpuszczalnikami są: chlorowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, dwuchlorek etylenu, s-czterochloroetan itd.; oraz aromatyczne węglowodory jak benzen, toluen, ksylen itd., oraz N,N-alkilowe pochodne niższych karboksamidów takich jak dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, dwuetyloformamid, dwuetyloacetamid itd. Zwykle czas reakcji 2—5 godzin jest wystarczający do zapewnienia zakończenia tego stadium, chociaż może być korzystne w praktyce pozostawienie mieszaniny reakcyjnej na noc (około 16 godzin) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu tego stadium, otrzymany roztwór karbaminianu traktuje się rozcieńczonym kwasem, po czym ekstrahuje jednym z wyżej wymienionych rozpuszczalników węglodorowych, w celu całkowitego usunięcia niepołączonych produktów ubocznych i zanieczyszczeń. Przemity roztwór alkalizuje się i ponownie ekstrahuje węglowodorem rozpuszczalnikiem i połączony produkt uzyskuje się z tego wyciągu w znany sposób, korzystnie przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizację wydzielonego karbaminianu.

Stosowane jako produkty wyjściowe do wytwarzania estrów, węglanów i karbaminianów według wynalazku 2-hydroksybenzopirydokoliny otrzymuje się z odpowiednich 2-ketobenzopirydokolin, znanymi metodami. Jednakże konwersję 2-ketobenzopirydokolin do odpowiednich 2-hydroksy związków korzystnie przeprowadza się przez katalityczne uwodornianie w obecności tlenku platyny Adams'a jako katalizatora w niższym alkanolowym rozpuszczalniku. Oddzielenie produktu redukcji wytworzonego w jego odpowiednich postaciach izomerycznych OH — postać axialna i OH — equatorialna przeprowadza się łatwo za pomocą kolumny chromatograficznej z obojętnym tlenkiem glinowym i eluowania odpowiednio dobranymi rozpuszczalnikami. Odpowiednimi niepolarnymi organicznymi rozpuszczalnikami są: benzen, toluen i ksylen zwykle służące do usuwania izomeru OH — postać axialna od jego epimeru OH — postać equatorialna, który z kolei korzystnie usuwa się z kolumny za pomocą bardziej polarnego układu rozpuszczalników takich jak chlorowane niższe węglowodory i ich mieszaniny z niższymi alkanolami, na przykład chloroform i chloroform z metanolem.

2-ketobenzopirydokoliny, zwłaszcza 2-keto-3-(N,N-dwupodstawione karboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydrokso-11b-H-benzopirydokoliny stosowane do wytwarzania produktów wyjściowych w procesie według wynalazku, to znaczy 2-hydroksybenzopirydokolin, są również znanymi ze swych właściwości obniżania ciśnienia i (albo) uspokajających.

2-keto-3-karboksamido-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny wszystkie posiadają charakterystyczny układ pierścieniowy o wzorze strukturalnym 3.

Tego rodzaju związki można wytwarzać za pomocą długiego procesu, składającego się z szeregu

stadiów, obejmujących kondensację 1 — niższej karboalkoksymetylo-1, 2, 3, 4-tetrahydroizochinoliny z formaldehydem i odpowiednio podstawionym estrem dwumetylowym kwasu malonowego, mającą na celu wytworzenie produktu, który następnie cyklizuje się do pożądanego układu pierścieniowego. Proces ten jest dokładnie opisany przez A. Brossi i innych w niemieckim opisie patentowym Nr 1.068.261 oraz w belgijskim opisie patentowym Nr 565.824. Konwersję w ten sposób wytworzonych estrów benzopirydokoliny w pożądaną amidę przeprowadza się łatwo w sposób podany przez J. G. Lombardino i innych w amerykańskim opisie patentowym Nr 3.055.894. Niestety wszystkie te sposoby posiadają wiele niedogodności, takich jak niskie wydajności, stosowanie kosztownych reagentów, trudności z wyosobnianiem czystego produktu, długi okres czasu prowadzenia procesu oraz związane z nim koszty. To wszystko wpływa niekorzystnie na możliwości wytwarzania produktu w skali handlowej.

Stosowane w procesie według wynalazku jako produkty wyjściowe 2-keto-3-(N,N-dwupodstawione karboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny można wytwarzać w jednostopniowym procesie, który eliminuje wszystkie niedogodności związane ze znanym sposobem. Proces ten polega na reakcji soli addycyjnej 3, 4-dwuhydroizochinoliny z N,N-dwupodstawionym acetoacetamidem w obecności formaldehydu. Otrzymuje się żadaną benzopirydokolinę z wydajnością 65—85%. Utworzony produkt wyosobnia się z mieszaniny reakcyjnej w stosunkowo czystym stanie, w ciągu bardzo krótkiego czasu. Ponadto wydajność przeciętna wynosi 60% w stosunku do wyjściowej β -fenyloetyloaminy, stosowanej jako produkt wyjściowy do wytwarzania 3,4-dwuhydroizochinoliny, w porównaniu do 15—20% otrzymywanych przy stosowaniu 7-stopniowego procesu Brossi i inni, Lambardino i inni. Typowymi przykładami związków otrzymywanych tym sposobem są: 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina i 2-keto-3-(N-etylo-N-izopropylkarboksyamido)-9, 10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolina.

Według wynalazku sól addycyjną 3, 4-dwuhydroizochinoliny z kwasem, taką jak chlorowodorek lub azotan, siarczan lub fosforan wprowadza się w reakcję z formaldehydem i N,N-dwupodstawionym acetoamidem, w którym podstawioną grupą jest korzystnie niższa grupa alkilowa, lub mieszane grupy alkiloarylowe, takie jak N-(alkilo)-N-arylowa itd. Jako formaldehyd można stosować paraformaldehyd. Otrzymuje się 2-keto-3-(N,N-dwupodstawioną karboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę, która może być podstawiona lub nie podstawiona w położeniach 9, 10 cząsteczki w zależności od tego czy stosowana jako produkt wyjściowy 3, 4-dwuhydroizochinoliny jest odpowiednio podstawiona lub nie podstawiona w położeniach 6, 7 (na przykład takimi samymi grupami alkilowymi o 1—5 atomach węgla, niższymi grupami alkoksylowymi, 6, 7-metylenodwuoksyłowymi itd.). Reakcja jest wyjaśniona na rysunku jako wzór 4, w którym R i R' razem mogą

tworzyć grupę metylenodwuoksyłową, a R'' oznacza grupę N,N-dwuetyloaminową, N,N-dwuizopropylaminową, N-(alkilo)-N-(fenylo)-aminową i N-(alkilo)-N-(p-tolilo)-aminową. X oznacza anion soli addycyjnej z kwasem, zwłaszcza chlorowodoru, bromowodoru, jodowodoru, azotanu siarczanu i fosforanu.

Na ogół proces prowadzi się w obojętnym polarnym organicznym rozpuszczalniku, w temperaturze 20°—100°C w ciągu 1—24 godzin. Korzystnie obojętnymi organicznymi rozpuszczalnikami pod tym względem są mieszające się z wodą niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, izopropanol itd. oraz także jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwuetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid itd. Ilości reagentów mogą być różne w zależności od łatwości syntezy i (albo) ich dostępności, lecz zwykle stosuje się co najmniej równoważne ilości N,N-dwupodstawionego acetoacetamidu i formaldehydu w stosunku do 3, 4-dwuhydroizochinoliny, ponieważ reakcja zachodzi na zasadzie stosunku reagentów 1:1:1. Korzystnym stosunkiem jak stwierdzono jest 1,5 mola amidu i 1,5 mola formaldehydu na 1 mol 3, 4-dwuhydroizochinoliny. Formaldehyd można stosować jako 37%-wy roztwór handlowego formaldehydu znany pod nazwą formaliny lub można go wytwarzać w mieszaninie reakcyjnej in situ, przez depolimeryzację łatwo dostępnego paraformaldehydu za pomocą stężonego kwasu solnego.

Korzystnie chlorowodorek 3,4-dwuhydroizochinoliny wprowadza się w reakcję w środowisku niższego alkoholu, zawierającym stężony kwas solny z co najmniej równoważną ilością N,N-dwupodstawionego acetoacetamidu w obecności równoważnej ilości paraformaldehydu, w wyżej podanych warunkach reakcyjnych. W takim przypadku kwas solny należy stosować w ilości zasadniczo wystarczającej do skonwertowania to znaczy zdepolimerowania całego obecnego paraformaldehydu w formaldehyd w warunkach reakcji, N,N-dwupodstawiony acetoacetamid i paraformaldehyd jednakże powinno się stosować tylko w równoważnikowej ilości względem siebie, nawet gdy stosuje się nadmiar w stosunku 3,4-dwuhydroizochinoliny jako produktu wyjściowego (korzystne warunki reakcji zwykle wymagają 1 mola nadmiaru). Jak już uprzednio wspomniano każda temperatura w zakresie 20°—100°C jest korzystna do przeprowadzenia reakcji, lecz w praktyce jest najdogodniej prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, zwłaszcza wtedy, gdy stosowanym rozpuszczalnikiem jest niższy alkohol typu wyżej omówionego.

Odzyskiwanie pożądanego produktu z mieszaniny reakcyjnej łatwo się przeprowadza. Można to wykonać za pomocą jednej lub dwóch znanych metod w zależności od tego czy sól addycyjna 2-ketobenzopirydokoliny z kwasem, po zakończeniu ogrzewania do wrzenia wytrąca się z roztworu. Na przykład gdy następuje wytrącanie soli, krystaliczną sól odciąga się i przekształca lub bezpośrednio przeprowadza w wolną zasadę za pomocą znanych metod i oczyszcza przez rekrytalizację na przykład z wodnego alkoholu w obecności węgla drzewnego. Z drugiej strony, gdy sól nie wytrąca

się z mieszaniny reakcyjnej, można usunąć rozpuszczalnik przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuścić w wodzie i ekstrahować nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak węglowodorowy aromatyczny rozpuszczalnik na przykład benzen, toluen, ksylen itd. lub chlorowcowany węglowódor taki jak chlorek metylenu, chloroform, tróchloroetylen, S-tetrachloroetan itd. Tak traktowaną warstwę wodną doprowadza się do zasadowej wartości pH i znowu ekstrahuje jednym z wyżej wymienionych nie mieszających się z wodą organicznych rozpuszczalników. Następnie po odparowaniu wyciągu w znany sposób, otrzymuje się produkt, który jeżeli to jest pożądane można dalej oczyszczać przez rekrytalizację.

Produkty wyjściowe stosowane w tej postaci procesu według wynalazku, są w znacznej części znanymi związkami lub łatwymi do otrzymywania znanymi metodami opisanymi już w literaturze. Na przykład związek o pierścieniowej budowie typu 3,4-dwuhydroizochinoliny można korzystnie syntetyzować drogą cyklodehydratacji (H. R. Snyder and F. X. Weber Journal of the American Chemical Society, Vo. 72, 2962 (1950)). Metoda ta polega na traktowaniu odpowiedniej N-formylo-β-fenylloetyloaminy kwasem polifosforowym. N,N-dwupodstawiony acetoacetamid łatwo wytwarza się metodą Kaslow and Cook, Journal of the American Chemical Society, Vol. 67, p. 1969 (1945).

Do wytwarzania farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami amidu 2-acyloksybenzopirydokoliny stosuje się kwasy, które tworzą nietoksyczne sole addycyjne, o farmaceutycznie dopuszczalnych anionach, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, azotan, siarczan lub kwaśny siarczan, fosforan lub kwaśny fosforan, octan, mleczan, cytrynian lub kwaśny cytrynian, winian lub kwaśny winian, szczawian, bursztynian, maleinian, glukonian i cukrzian.

Jak już poprzednio wskazywano, związki otrzymywane sposobem według wynalazku, zwłaszcza ich izomery axialne są o wysokiej wartości terapeutycznej jako środki uspokajające oraz uśmierzające i obniżające ciśnienie. Stwierdzono na myszach, że toksyczność tych amidów benzopirydokoliny jest bardzo niska, gdy podawano je w ilościach odpowiednich dla osiągnięcia wyżej wspomnianych wyników. Ponadto żadnych ubocznych szkodliwych farmakologicznych efektów nie stwierdzono w związku z ich podawaniem.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, o właściwościach uspokajających można stosować doustnie lub pozajelitowo. Na ogół najczęściej podawane są dawki 20—200 mg/dzień, ewentualne różnice w dawkowaniu zależne są od wagi traktowanego osobnika i zwłaszcza drogi za pomocą której podaje się środek. Chociaż poziom dawkowania wynoszący 0,28—2,8 mg/kg wagi ciała na dzień daje najlepsze wyniki, pomimo to można wprowadzać różne zmiany pod tym względem, w zależności od gatunku traktowanego osobnika i jego reakcji indywidualnej na lek oraz od rodzaju wybranego zestawu farmaceutycznego, okresu czasu i przerw w podawaniu. W niektórych przypadkach dawko-

wanie poniżej poziomu dolnej granicy wymienionego zakresu może być bardziej odpowiednie, podczas gdy w innych przypadkach jeszcze wyższe dawki można stosować bez powstawania szkodliwych rezultatów ubocznych, pod warunkiem, że te wysokie dawki najpierw rozdziela się na szereg małych dawek podawanych w ciągu dnia.

W związku ze stosowaniem amidów benzopirydokoliny w traktowaniu osobników w stanach podniecenia, należy zaznaczyć, że związki te mogą być podawane jak wyżej, same lub w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami, przy czym stosowanie może być przeprowadzane za pomocą pojedynczych lub wielokrotnych dawek. Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku można podawać w różnych postaciach, to znaczy można je łączyć z różnymi farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami i stosować w postaci tabletek, kapsułek, kołaczyków, twardych cukierków, proszków, cieczy do rozpylania, wodnych zawiesin, roztworów iniekcyjnych, eliksirów, syropów itd. Takimi nośnikami mogą być stałe rozcieńczalniki lub wypełniacze, sterylne wodne środowiska i różne nietoksyczne rozpuszczalniki. Ponadto, doustne farmaceutyczne preparaty mogą być słodzone i (albo) z dodatkiem substancji smakowych zwykle do tych celów stosowanych. Na ogół związki według wynalazku o działaniu terapeutycznym występują w preparatach w stężeniu 0,5—90%, to znaczy w stężeniu odpowiadającym wyżej wskazanej pożądanej dawce jednostkowej.

Używane do podawania doustnego tabletki zawierają różne dodatki farmaceutyczne, takie jak cytrynian sodu, węglan wapnia, fosforan dwuwapniowy oraz dodatki takie jak skrobia korzystnie kartoflana lub z tapioki, kwas alginowy i niektóre związki kompleksowe krzemu, wraz z czynnikami wiążącymi takimi jak poliwinylpirolidon, sacharoza, żelatyna i guma arabska. Do tabletkowania dodaje się do masy tabletkowej również stearynian magnezu, siarczan laurylosodowy i talk. Stałymi preparatami można napępiać miękkie lub twarde kapsułki żelatynowe; korzystnym materiałem do tego celu jest laktoza i cukier mlekowy oraz wyskoczasteczkowe glikole polietylenowe. W wodnych zawiesinach i (albo) eliksirach do podawania doustnego stosuje się różne czynniki słodzące i smakowe, substancje barwiące lub barwniki i jeżeli to jest pożądane czynniki emulgujące i (albo) zawieszające. Jako rozcieńczalniki stosuje się wodę, etanol, glikol propylenu, glicerynę i różne ich połączenia.

Do podawania pozajelitowego stosuje się roztwory amidów benzopirydokoliny w oleju sezamowym lub arachidowym lub wodny roztwór glikolu propylenowego oraz wodne roztwory odpowiednich w wodzie rozpuszczalnych wyżej wymienionych soli addycyjnych z kwasami. Takie wodne roztwory można buforować w razie potrzeby i doprowadzać do stanu izotonicznego za pomocą glukozy lub soli kuchennej. Takie wodne roztwory są specjalnie odpowiednie do iniekcji podskórnych, śródmięśniowych i dożylnych. Sterylność środowisk wodnych łatwo się osiąga znanymi sposobami. Na przykład powszechnie stosuje się sterylizowaną

wodę jako ciekły rozcieńczalnik i końcowe stadium sporządzania polega na przeprowadzaniu przez odpowiedni filtr bakteryjny, na przykład ze spiekane-
 nego szkła lub przez ziemię okrzemkową albo nie
 polewaną porcelaną. Korzystnymi tego rodzaju fil-
 trami są: filtr Berkefeld'a, Chamberland'a i meta-
 lowy filtr Seitz'a z azbestowym krążkiem. Ciecz od-
 ciąga się przez filtr świecowy do sterylnej zbior-
 nika za pomocą pompy ssącej. Oczywiście jest,
 że wszystkie stadia sporządzania roztworów iniek-
 cyjnych powinny zapewniać utrzymanie produktu
 końcowego w stanie sterylnym.

Wynalazek wyjaśniają bliżej następujące przy-
 kłady, które nie ograniczają jego zakresu. Można
 przy tym dokonywać różnych wariacji, modyfikacji
 i stosować różne odpowiedniki, w granicach oczy-
 wistych dla fachowca, bez wychodzenia poza istotę
 wynalazku, objętą zastrzeżeniami patentowymi.

Przykład I. Do 22 g dwuetyloaminy oziębio-
 nej w kąpeli z lodu dodawano powoli mieszając
 21,8 g dwuketonu. Po zakończeniu dodawania mie-
 szaninę reakcyjną ogrzewano na łaźni parowej
 30 minut, po czym poddano frakcjonowanej desty-
 lacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano
 z 92%-ową wydajnością N,N-dwuetyloacetoacetamid
 w postaci jasnożółtego oleju, o temperaturze wrze-
 nia 109—112°C/4,5 mm Hg.

Analiza $C_8H_{15}NO_3$:

wyliczono: C = 61,15; H = 9,55; N = 8,92

znaleziono: C = 60,80; H = 9,77; N = 9,28

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I
 lecz stosując N-etylo-N-izopropylloaminę zamiast
 dwuetyloaminy w ilościach równoważnych, otrzy-
 mano N-etylo-N-izopropylloacetamid, o temperatu-
 rze wrzenia 109—110°C/4,0 mm Hg.

Analiza $C_8H_{17}NO_2$:

wyliczono: C = 63,13; H = 10,00

znaleziono: C = 62,78; H = 10,15

Przykład III. Postępując jak w przykładzie I,
 lecz stosując dwuizopropylloaminę zamiast dwuety-
 loaminy w ilości równoważnikowej, otrzymano
 N,N-dwuizopropylloacetoacetamid, o temperaturze
 wrzenia 104—107°C/5,0 mm Hg.

Analiza: $C_{10}H_{19}NO_2$:

wyliczono: C = 64,53; H = 10,34; N = 7,56

znaleziono: C = 64,53; H = 10,33; N = 7,82

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I,
 stosuje się inne N,N-dwupodstawione aminy za-
 miast dwuetyloaminy, w ilościach molowych, a mia-
 nowicie dwumetyloaminę, N-metylo-N-fenylloaminę,
 N-etylo-N-fenylloaminę, N-etylo-N-(p-tolilo)-aminę.
 W każdym przypadku otrzymano odpowiedni N,N-
 dwupodstawiony acetoacetamid.

Przykład V. W okrągłodennej kolbie o po-
 jemności 1000 ml, trójszyjnej, zaopatrzonej w wkra-
 placz, chłodnicę zwrotną i mieszadło, umieszczono
 26,8 g (0,1 mola) chlorowodoru 3,4-dwuhydroizo-
 chinoliny, 31,8 g (0,2 mola) N,N-dwuetyloacetoace-
 taminu i 18 g (0,2 mola) paraformaldehydu rozpusz-
 czonego w 500 cm³ alkoholu izopropylowego. Uru-
 chomiono mieszadło i wlewano powoli 25 ml stężo-
 nego kwasu solnego do mieszaniny. Następnie
 wkraplacz zastąpiono rurką wpustową dla gazu
 i dobrze mieszaną mieszaninę reakcyjną ogrzewano
 w atmosferze azotu do wrzenia w ciągu 5 godzin,

po czym oziębiono do temperatury pokojowej. Sól
 addycyjna 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-
 1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny
 z kwasem solnym powoli krystalizowała z roztworu.
 Odsączono osad w próżni na filtrze lejkowym
 i oczyszczono przez rekryształizację z octanu etylu.
 Otrzymany czysty chlorowodorek rozpuszczono
 w wodzie, ekstrahowano benzenem i utworzoną
 wodną warstwę zalkalizowano węglanem sodowym.
 Przez ekstrakcję benzenem zasadowej wodnej war-
 stwy i następnie odparowanie otrzymanych wy-
 ciągów, otrzymano 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarbo-
 ksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzo-
 pirydokolinę z wydajnością 79%, o temperaturze
 topnienia 87—89°C.

Analiza $C_{18}H_{24}N_2O_2$:

wyliczono: C = 71,97; H = 8,05; N = 9,33

znaleziono: C = 71,93; H = 7,87; N = 9,36

Przykład VI. Postępowano jak w przykła-
 dzie V, z wyjątkiem tego, że zastosowano chloro-
 wodorek 6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinoli-
 ny (32,8 g, 0,1 mola) jako produkt wyjściowy
 i ogrzewano do wrzenia w ciągu 24 godzin. Następ-
 nie mieszaninę reakcyjną traktowano w następują-
 cy sposób: usunięto izopropanol przez odparowanie
 pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość roz-
 prowadzono wodą i ekstrahowano benzenem. Wy-
 osobnianie prowadzono w sposób opisany w przy-
 kładzie V. Otrzymano z 66%-ową wydajnością
 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9, 10-dwu-
 metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopi-
 rydokolinę, o temperaturze wrzenia 154—155°C.

Przykład VII. Postępowano jak w przykła-
 dzie V, z wyjątkiem tego, że jako produkty wyj-
 ściowe stosowano razem z paraformaldehydem
 i stężonym kwasem solnym chlorowodorek 6,7-dwu-
 metoksy-3,4-dwuhydroizochinoliny i N-etylo-N-izo-
 propylloacetoacetamid. Przez reakcję tych czterech
 produktów razem, w stosunkach molowych takich
 jakie zastosowano w przykładzie V, lecz przedłu-
 żając czas reakcji do 24 godzin, otrzymano
 z 72%-ową wydajnością 2-keto-3-(N-etylo-N-izopro-
 pyllokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6,
 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę, o tempera-
 turze topnienia 156—158°C.

Przykład VIII. Postępowano jak w przykła-
 dzie V, z wyjątkiem tego, że zastosowano chloro-
 wodorek 7-nitro-3,4-dwuhydroizochinoliny (31,3 g
 0,1 mola) jako produkt wyjściowy i czas reakcji
 skrócono do 2,5 godzin. Otrzymano z 63%-ową wy-
 dajnością 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-
 10-nitro-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopi-
 rydokolinę, o temperaturze topnienia 159—160,5°C.
 Analiza $C_{18}H_{23}N_3O_4$:

wyliczono: C = 62,56; H = 6,71; N = 12,17

znaleziono: C = 62,44; H = 6,51; N = 12,32

Stosowaną jako produkt wyjściowy 7-nitro-3,4-
 dwuhydroizochinolinę wytworzono sposobem McCo-
 urbrey'a, opisanym w Journal of the Chemical So-
 ciety (London p. 2851 1951).

Przykład IX. Postępowano jak w przykła-
 dzie V, z wyjątkiem tego, że stosowano 7-chloro-
 3,4-dwuhydroizochinolinę (30,25 g, 0,1 mola) jako
 produkt wyjściowy i czas reakcji skrócono do 4 go-
 dzin. Otrzymano z 69%-ową wydajnością 2-keto-

3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-10-chloro-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę, o temperaturze topnienia 129—131,5°C.

Analiza $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$:

wyliczono: C = 64,56; H = 6,92; N = 8,37
znaleziono: C = 64,53; H = 6,93; N = 8,18

Stosowaną jako produkt wyjściowy 7-chloro-3,4-dwuhydroizochinolinę otrzymano ze związku 7-amino- za pomocą reakcji Sandemeyer'a, a związek 7-aminowy otrzymano przez selektywną redukcję grupy 7-nitrowej w produkcie wyjściowym, stosowanym w poprzednim przykładzie.

Przykład X. Postępowano jak w przykładzie V, z wyjątkiem tego, że jako produkt wyjściowy stosowano chlorowodorek 7-fluoro-3,4-dwuhydroizochinolinę (28,6 g, 0,1 mola) i ogrzewanie do wrzenia skrócono do 4 godzin. Otrzymano z 68%-ową wydajnością 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-10-fluoro-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę, o temperaturze wrzenia 96,5—98°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 7-fluoro-3,4-dwuhydroizochinolinę, otrzymano z związku 7-aminowego za pomocą reakcji Schiemann'a.

Przykład XI. Postępowano jak w przykładzie V, z wyjątkiem tego, że stosowano w postaci chlorowodorków inne 3,4-dwuhydroizochinoliny, przy takim samym stosunku molowym, zamiast 6,7-dwumetoksy stosowanej w poprzednim przykładzie, a mianowicie: 6,7-dwumetoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwuiizopropoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwu(n-butoksy)-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-metylenodwuoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwumetylo-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwuetylo-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwu(n-propylo)-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6,7-dwuiizopropylamilo-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6-metylo-7-metoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6-metylo-3,4-dwuhydroizochinolinę; 6-metoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 7-metylo-3,4-dwuhydroizochinolinę; 7-metoksy-3,4-dwuhydroizochinolinę; 7-acetamido-3,4-dwuhydroizochinolinę. W każdym przypadku otrzymano odpowiednio podstawione w położeniu 9,10 — odpowiednie 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny.

Przykład XII. Postępowano jak w przykładzie V, z wyjątkiem tego, że stosowano indywidualnie inne N,N — dwupodstawione acetoacetamidy, wytworzone w przykładach II—IV, jako produkty wyjściowe, w takim samym stosunku molowym jak N,N-dwuetyloacetoacetamid stosowany w przykładzie V. Dla uproszczenia podaje się ich wyszczególnienie. Są to: N,N-dwumetyloacetoacetamid, N-metylo-N-fenylacetoacetamid, N-etylo-N-izopropylacetoacetamid, N-etylo-N-fenylacetoacetamid, N,N-dwuiizopropylacetoacetamid, N-etylo-N-(p-tolilo) acetoacetamid. W każdym przypadku otrzymano odpowiednią 2-keto-3-(N,N — dwupodstawioną karboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę.

Przykład XIII. Postępowano jak w przykładzie V, z wyjątkiem tego, że stosowano indywidualnie inne sole addycyjne 3,4-dwuhydroizochinoliny z kwasami, jako produkty wyjściowe, w takim samym stosunku molowym, jak chlorowodorek sto-

sowany w wymienionym przykładzie, a mianowicie: bromowodorek, jodowodorek, azotan, siarczan i fosforan. W każdym przypadku otrzymano 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę, z wydajnością tego samego rzędu wielkości, jak w przykładzie V.

Przykład XIV. 100 g (0,278 mola) 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10 - dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny rozpuszczono w 1500 ml gorącego metanolu i otrzymany roztwór oziębiono do temperatury pokojowej. Po usunięciu rozpuszczonego tlenu przez nasycenie roztworu suchym azotem, wprowadzono 5,0 g platyny jako katalizatora Adams'a do układu w jednej porcji, utrzymując atmosferę azotu. Zawartość kolby reakcyjnej wytrząsano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem wodoru nieco większym od 1 atmosfery, aż cały wodór został pochłonięty, po czym rozpuszczony wodór usunięto z roztworu reakcyjnego przez nasycenie go suchym azotem, podczas gdy czerni platynową usunięto przez odsączenie. Przez stężenie otrzymaną przesączu pod zmniejszonym ciśnieniem, na łaźni parowej otrzymano prawie z ilościową wydajnością 2-hydroksy-3 - (N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę jako żółty krystaliczny osad (mieszanka postaci axialnej i equatorialnej).

Przykład XV. Sporządzono kolumnę chromatograficzną (10,16 cm × 213,36 cm) z 13,6 kg obojętnego tlenku glinu, stopień aktywności nr 3, z benzenem jako fazą ruchomą, złożę absorbenta wynosiło 10,16 cm średnicy i 167,64 cm długości. Roztwór składający się z 1042 g (2,88 mola) 2-hydro-3 - (N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (wytworzonej jak w przykładzie I) rozpuszczonej w 10 litrach benzenu wprowadzono do kolumny, a elucję prowadzono benzenem i innymi rozpuszczalnikami o wzrastającej polarności. Zebrano następujące frakcje:

Frakcja	Układ rozpuszczalników	Objętość (litry)	Wydajność (g)
1	C_6H_6	18	669,7
2	C_6H_6	26	105,3
3	$C_6H_6/25\% CHCl_3$	30	61,6
4	$C_6H_6/25\% CHCl_3$	10	17,5
5	$C_6H_6/40\% CHCl_3$	12	57,6
6	$CHCl_3$	15	26,0
7	$CHCl_3/10\% CH_3OH$	12	23,3
8	$CHCl_3/10\% CH_3OH$	4	45,5
9	$CHCl_3/10\% CH_3OH$	6	9,3
Odzyskana całość			1015,8 g (97,7%)

Każdą z chromatograficznych frakcji oddzielnie krystalizowano z mieszaniny benzenu i heksanu i otrzymano niżej podane rzuty o różnej czystości w stosunku do izomeru axialnego. Oznaczenie prowadzono biorąc pod uwagę stosunkową intensywność chromatograficznej plamy w porównaniu z innymi obecnymi plamami, stosując układ bibułogramu: czterochlorek węgla — dwuetyloaminformamid, przy czym każdy rzut oznaczano literami A — I rzut, B — II rzut:

Rzut	Wydajność w g	Temperatura topnienia °C	Czystość bibułogramu
1 A	640,0	134,5—137	bardzo dobra
1 B	19,7	124 —133	dość dobra
2 A	94,2	138 —139	doskonała
3 A	54,0	136 —137,5	dość dobra do dobrej
7 A	14,0	135 —138	dobra
5 A	45,1	137 —139	dobra

Najczystsze rzuty 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH—postać axialna) (jak stwierdzono za pomocą oznaczenia temperatury topnienia i chromatografią bibułową) 1 A i 2 A połączono (734,2 g), rozpuszczono w litrze gorącego benzenu, traktowano węglem drzewnym, przesączono na gorąco i placek na filtrze przemyto 300 ml gorącego benzenu. Otrzymano jasnożółty przesącz, który steżono do objętości około 1 litra i rozcieńczono jeszcze 2 litrami gorącego heksanu. Oziębiono do temperatury pokojowej, małe białe igły 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) szybko krystalizowały z roztworu. Po pozostawieniu na noc, produkt (w postaci białych kryształów) oddzielono, przemyto 4,5 litrami mieszaniny benzenu i heksanu (1:2 objętości), następnie 1,8 litrami heksanu, po czym wysuszono w próżni w temperaturze 50°C, w ciągu 24 godzin. Czysty produkt otrzymano w ilości 685 g, temperaturze topnienia 138—140°C.

Odpowiedni epimer 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać equatorialna) z kolei wyosobniono z ostatnich trzech frakcji podanych w tablicy w tym przykładzie (eluaty $\text{CHCl}_3/10\% \text{CH}_3\text{OH}$), 8,9 i 10, w sposób podobny do opisanego powyżej wyosobniania związku axialnego, to znaczy roztwory mieszaniny chloroformu i metanolu steżono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano pozostałość, którą przekrystalizowano kolejno z mieszaniny benzenu i heksanu, aż do osiągnięcia stałej temperatury topnienia. Otrzymano 40 g 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać equatorialna), o temperaturze topnienia 130—131,5°C.

Przykład XVI. Postępując jak w dwóch poprzednich przykładach stosowano inne 2-keto-3-(N,N — dwupodstawione karboksamido)-9,10 — dwupodstawione — 1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny jako produkty wyjściowe zamiast poprzednio stosowanej 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny. Jako stosowane produkty wyjściowe można wymienić: 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-10-metylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwu(n-butyl)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę-2-keto-3 — (N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwuizopropyl-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-

11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwu-n-butyl)-karboksamido)-9-etoksy-10-metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3 — (N-metylo-N-fenylkarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-[N-etylo-N-(p-tolilo)-karboksamido]-9,10-dwumetylooksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwu-n-propylkarboksamido)-9,10 — dwuizopropoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-metylenodwuoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N,N-dwuizopropylkarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę; 2-keto-3-(N-etylo-N-izopropylkarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę.

W każdym przypadku otrzymano odpowiednie związki 2-hydroksybenzopirydokoliny w obu ich postaciach axialnej i equatorialnej, oraz w postaci ich epimerycznej mieszaniny.

Przykład XVII. Mieszaninę składającą się z 2 g chlorowodoru 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) (wytworzonego przez traktowanie zasady gazowym chlorowodorem w absolutnym eterze) rozpuszczonego w 7 ml bezwodnika octowego, zawierającego 3 ml pirydyny ogrzewano do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin w atmosferze azotu. Pod koniec tego okresu wytrącił się krystaliczny osad, po czym dodano taką samą objętość eteru dwuetylowego i odsączono. Krystaliczny chlorowodorek zebrany na filtrze lejkowym przeprowadzono w odpowiednią zasadę za pomocą 10 ml 5%-owego roztworu węglanu sodowego w układzie benzen-woda. Produkt odzyskano z wyciągów benzenowych, po czym przekrystalizowano z eteru dwuizopropylowego, otrzymując 1,46 g 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10 — dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (CH_3COO — postać axialna), o temperaturze topnienia 130—131,5°C.

Analiza: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

wyliczono: C = 65,32; H = 7,97; N = 6,93

znaleziono: C = 65,42; H = 8,11; N = 7,14

Przykład XVIII. Postępowano jak w przykładzie XVII z wyjątkiem tego, że wprowadzono w reakcję 4 ml bezwodnika propionowego z 1 g 2-chlorowodoru-hydroksy-3 — (N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) w obecności 1 ml pirydyny. Również okres ogrzewania wynosił 28 godzin. Otrzymano 550 mg 2-propionoksy-3 — (N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny ($\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}$ — postać axialna), o temperaturze topnienia 110—112,5°C.

Analiza: $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$

wyliczono: C = 66,00; H = 8,19

znaleziono: C = 65,89; H = 8,17

Przykład XIX. Postępowano jak w przykładzie XVII z wyjątkiem tego, że wprowadzano w reakcję bezwodnik izomasłowy z chlorowodorkiem 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) w obecności 15 ml pirydyny, w ciągu 6 godzin. Otrzymano 910 mg 2-izobutyloksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (izo-C₃H₇COO postać axialna), o temperaturze topnienia 127,5–128°C.

Analiza C₂₄H₃₆N₂O₅:

wyliczono: C = 66,64; H = 8,39; N = 6,48

znaleziono: C = 66,61; H = 8,08; N = 6,61

Przykład XX. Postępowano jak w przykładzie XVII, z wyjątkiem tego, że 5 ml bezwodnika trójfluorooctowego i 1 g chlorowodoru 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) ogrzewano do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu tylko 1 godziny. Następnie usunięto nadmiar bezwodnika z mieszaniny reakcyjnej przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w układzie składającym się z 5%-owego roztworu dwuwęglanu sodowego w wodnym chloroformie. Po odparowaniu chloroformowego wyciągu stałą pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny octanu etylu i heksanu. Otrzymano 600 mg 2-trójfluoroacetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-czystej 11b-H-benzopirydokoliny (CF₃COOH — postać axialna), o temperaturze topnienia 160–161,5°C.

Analiza C₂₂H₂₆F₃N₂O₅:

wyliczono: C = 57,63; H = 6,37

znaleziono: C = 57,70; H = 6,45

Przykład XXI. Postępując jak w przykładzie XVII zastosowano bezwodnik kaprolowy zamiast bezwodnika octowego. Otrzymano 2-kaprioilo-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (C₅H₁₁COO — postać axialna). W podobny sposób stosując bezwodnik heptanilowy jako czynnik acylujący otrzymuje się odpowiednią pochodną heptanową (C₇H₁₅COO — postać axialna), a stosując bezwodnik nikotynowy — odpowiedni 2-nikotynian (C₅H₄NCOO — postać osiowa).

Przykład XXII. Mieszaninę składającą się z 1 g 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna), 1 ml chloru benzoilu i 1 ml pirydyny ogrzewano do temperatury 100°C w ciągu 2,2 godziny w atmosferze azotu. Ciemno zabarwioną mieszaninę wlewo do 50 ml wody, zalkalizowano wobec lakmusa 10 ml 5%-owego węgla sodowego i ekstrahowano benzenem. Pożądaný produkt wyosobniono z wyciągów benzenowych za pomocą kolumny chromatograficznej, stosując aktywowany tlenek glinu (30 g) jako czynnik chromatografujący. Przekrystalizowanie wyosobnionego produktu z eteru dwuizopropylowego dało 30 mg czystej 2-benzoilo-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (C₆H₅COO — postać axialna), o temperaturze topnienia 116–119°C.

Analiza C₂₇H₃₁N₂O₅:

wyliczono: C = 69,50; H = 7,35

znaleziono: C = 69,51; H = 7,26

Przykład XXIII. Postępując jak w jednym z dwóch poprzednich przykładów stosuje się inne chlorki acylu zamiast chlorku benzoilu. I tak stosując chlorek p-chlorobenzoilu, chlorek o-metoksybenzoilu, chlorek p-toluilo i chlorek p-anizolu otrzymuje się odpowiednie 2-podstawione w pierścieniu benzoesany (jako izomery axialne).

Przykład XXIV. Do roztworu składającego się z 1 g 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) rozpuszczonego w 45 ml pirydyny, wklepiono 10 ml chloromrówczanu etylu w temperaturze 0°C przy stałym mieszanin, po czym mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej w przeciągu 3,5 godziny. Następnie wlewo ją do 200 ml wody, zalkalizowano wobec lakmusa 5%-owym roztworem węgla sodowego i ekstrahowano chloroformem. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu wyciągów chloroformowych chromatografowano na 30 g aktywowanego tlenku glinowego w sposób wyżej opisany. Wyosobniony produkt oczyszczono przez przekrystalizowanie z eteru dwuizopropylowego. Otrzymano 330 mg 2-etoksykarboksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (C₂H₅OCOO — postać axialna), o temperaturze topnienia 145–146°C.

Analiza C₂₃H₃₄N₂O₅:

wyliczono: C = 63,57; H = 7,89; N = 6,45

znaleziono: C = 63,53; H = 7,86; N = 6,43

Przykład XXV. Postępując jak w przykładzie XXIV stosowano inne chloromrówczany niż w poprzednim przykładzie, a mianowicie chloromrówczan n-amylu, chloromrówczan metylu, chloromrówczan izopropylu, chloromrówczan 2-etyloheksylu, chloromrówczan benzylu, chloromrówczan allilu i chloromrówczan propargilu. W każdym przypadku otrzymano odpowiedni 2-węglan 3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny, jako izomer axialny.

Przykład XXVI. 1 g 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) rozpuszczono w 8 ml izocyjanianu etylu i utworzony roztwór pozostawiono w temperaturze pokojowej na 24 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono nadmiarem 1 n kwasu solnego, ekstrahowano benzenem, warstwę wodną zalkalizowano wobec lakmusa przez dodanie 5%-owego roztworu węgla sodowego. Po ekstrakcji ponownej benzenem i następnie odparowaniu połączonych wyciągów benzenowych, otrzymano stałą pozostałość, która po przekrystalizowaniu w eterze dwuizopropylowym dała 550 mg czystej 2-(N,N-monoetylokarbonyloksy)-3-(N,N-dwuetylokarboksamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny C₂H₅NHCO — postać osiowa o temperaturze topnienia 94–95°C (po wysuszeniu w próżni 135–136,5°C).

Analiza $C_{23}H_{35}N_3O_5$

wyliczono: C = 63,72; H = 8,14; N = 9,69

znaleziono: C = 63,72; H = 8,14; N = 9,59

Przykład XXVII. Postępując jak w przykładzie XXVI stosowano zamiast izocyjanianu etylu inne izocyjaniany. Z izocyjanianu metylu otrzymano odpowiedni związek 2-(N-monometylokarbamylowy), izocyjanianu propylu 2-(N-mono-n-propylokarbamylowy) a z izocyjanianu n-butyłu 2-(N-mono-n-butylokarbamylowy), przy czym wszystkie izomery były axialne.

Przykład XXVIII. Postępując jak w przykładach XIV—XXVII stosowano inne 2-hydroksy-3-(N,N — dwupodstawione karboksyamido)-9,10-dwupodstawione-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna) zamiast 2-hydroksy-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — postać axialna), a mianowicie:

2-hydroksy-3 - (N,N-dwuetylokarboksyamido)-10-metylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - (N,N-dwumetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwu-(n-butylo)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3- (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwuizoamilo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (postać osiowa).

2-hydroksy-3- (N,N-dwu-n-butylokarboksyamido)-9-etoksy-10-metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3- (N-metylo-N-fenylkarboksyamido)-9,10-dwu-metoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - (N-etylo-N-fenylkarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - [N-etylo-N-(p-tolilo)-karboksyamido]-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3- (N,N-dwu-n-propylokarboksyamido)-9,10-dwuizopropoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-metylenodwuoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetylo-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3- (N,N-dwuizopropylokarboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

2-hydroksy-3 - (N-etylo-N-izopropylokarboksyamido)-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać axialna).

Przykład XXIX. Postępowano jak w przykładzie XVII—XXVIII z wyjątkiem tego, że stosowana jako produkt wyjściowy 2-hydroksybenzopirydokolina była raczej epimeryczną mieszaniną postaci axialnej i equatorialnej, niż czystym izomerem axialnym. Gdy produkt z przykładu I poddaje się procesowi z przykładu IV otrzymuje się epimeryczną mieszaninę postaci axialnej i equatorialnej 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny. W podobny sposób stosowanie tego produktu wyjściowego w każdym z innych procesów opisanych w przykładach XVIII—XXVII prowadzi do odpowiedniej pochodnej, będącej epimeryczną mieszaniną izomerów.

Podobne wyniki otrzymuje się również stosując jako produkty wyjściowe epimeryczne mieszaniny 2-hydroksy-benzopirydokolin wymienionych w przykładzie XXVIII, przy czym otrzymuje się odpowiednie pochodne jako epimeryczne mieszaniny form axialnych i equatorialnych.

Przykład XXX. Nietoksyczne sole addycyjne z kwasami chlorowcowodorowymi zasad benzopirydokolinowych, wymienionych w poprzednich przykładach, takie jak chlorowodorek, bromowodorek i jodowodorek wytwarza się przez rozpuszczenie amidu benzopirydokoliny w absolutnym eterze i wprowadzenie odpowiedniego kwasu chlorowcowodorowego aż do całkowitego nasycenia, przy którym pożądana sól wytrąca się z roztworu. Wytrącony produkt krystaliczny przekształca się z mieszaniny acetonu i eteru i otrzymuje czysty chlorowcowodorek. Na przykład 1,0 g 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (CH_3COO — postać axialna) rozpuszcza się w bezwodnym eterze dwuetylowym i suchy chlorowcowódor wprowadza się do utworzonego roztworu aż do całkowitego nasycenia, przy czym wytrąca się chlorowodorek 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (CH_3COO — postać axialna).

Przykład XXXI. Azotany, siarczany, kwaśne siarczany, fosforany, octany, mleczały, cytryniany lub kwaśne cytryniany, winiany lub kwaśne winiany, szczawiany, bursztyniany, maleiniany, glukoniany i cukrzany benzopirydokolin wymienionych w poprzednich przykładach wytwarza się przez oddzielne rozpuszczenie w odpowiedniej ilości metanolu, odpowiednich ilości molowych odpowiedniego kwasu i benzopirydokoliny i zmieszanie tych roztworów, a następnie dodanie do utworzonej mieszaniny reakcyjnej eteru dwuetylowego, w celu wytrącenia utworzonej soli addycyjnej z kwasem. Na przykład, gdy równoważne ilości 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1,

2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (CH_3COO — postać axialna) wprowadza się w reakcję ze stężonym kwasem siarkowym, otrzymuje się sól addycyjną 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (CH_3COO — postać axialna) z kwasem.

Przykład XXXII. Postępowano jak w przykładach XVII—XXVII z wyjątkiem tego, że stosowano każdorazowo 2-hydroksybenzopirydokolinę będącą izomerem equatorialnym, a nie izomerem axialnym, poprzednio stosowanym. Gdy 2-hydroksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (OH — postać equatorialna) poddaje się postępowaniu z przykładu XVII, otrzymywano 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido) - 9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokolinę (CH_3COO — postać equatorialna). W podobny sposób stosując ten sam produkt wyjściowy i postępując jak w przykładach V—XIV otrzymywano odpowiednie pochodne, będące w każdym przypadku w postaci izomeru equatorialnego.

Podobne wyniki otrzymuje się, gdy formy equatorialne 2-hydroksybenzopirydyn wymienionych w przykładzie XXVIII indywidualnie stosuje się jako produkty wyjściowe. Otrzymuje się wówczas odpowiednie pochodne również w postaci izomerów equatorialnych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-hydroksybenzopirydokoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór niższą grupę alkoksylową i alkilową o 1—5 atomach węgla, przy czym obydwie grupy R mogą razem tworzyć grupę metylenodwuoksylową, R¹ oznacza grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, benzyloksylową, allilooksylową, propargilooksylową, alkilową o 1—6 atomach węgla, trójfluorometylową, fenylową, p-chlorofenylową, o-metoksyfenylową, p-tolilową, p-anizylową, 3-pirydylową i niższą grupę N-monoalkiloaminową, R² ozna-

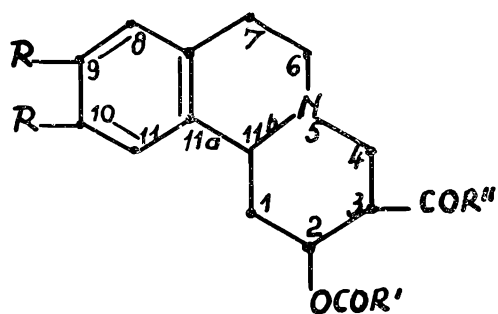
cza grupę N,N-dwuetyloaminową, N,N-dwuizopropiloaminową, N-etylo-N-izopropiloaminową, N-(alkilo)-N-feniloaminową i N-(alkilo)-N-(p-tolilo)-aminową, przy czym w grupach tych występuje niższa grupa alkilowa, **znamienny tym**, że 2-hydroksybenzenopirydokolinę o wzorze ogólnym 2, w którym R i R² mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym (R'¹CO)₂O, R'¹COCl lub R²NCO, w których to wzorach R¹ oznacza grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, benzyloksylową, allilooksylową, propargilooksylową, alkilową o 1—6 atomach węgla, trójfluorometylową, fenylową, p-anizylową lub 3-pirydylową, a R² oznacza niższą grupę alkilową i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w zasadniczo bezwodnych warunkach, w temperaturze 20—140°C w ciągu 1—30 godzin.

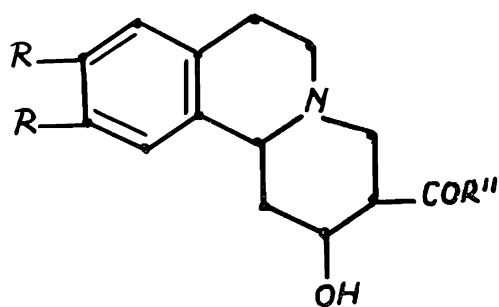
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania jako czynnika acylującego estru chlorokarboalkoksylowego o wzorze R'¹COCl, w którym R¹ oznacza grupę alkoksylową o 1—8 atomach węgla, benzyloksylową lub propargilooksylową, reakcję prowadzi się w warunkach zasadniczo bezwodnych w temperaturze 0—50°C w ciągu 5—35 godzin.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku stosowania jako czynnika acylującego izocyjanianu niższego alkilu o wzorze R²NCO, w którym R² oznacza niższą grupę alkilową reakcję prowadzi się zasadniczo w bezwodnych warunkach w ciągu 2—16 godzin.

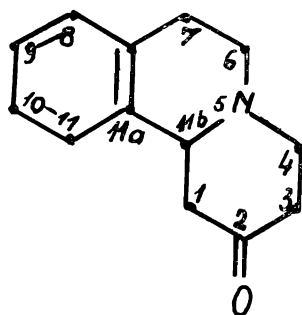
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-acetoksy-3-(N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny wprowadza się w reakcję chlorowodorek 2-hydroksy-3 - (N,N-dwuetylokarboksyamido)-9,10-dwumetoksy-1, 2, 3, 4, 6, 7-heksahydro-11b-H-benzopirydokoliny (OH — osiowy) z bezwodnikiem octowym.



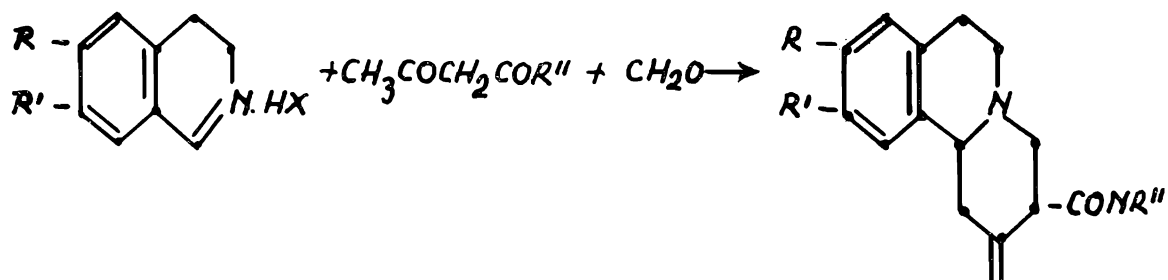
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4