

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 60864 B1
6(51) C 07 D 221/06



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 95607

(22) Заявено на 10.12.91

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 3874 (32) 10.12.90 (33) CH

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 30.08.96

(46) Публикувано в бюлетин № 5
на 31.05.96

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

Sandoz Ltd., Basel (CH)

(72) Изобретател(и):

Ustan Bekir Sunay, Netcong, NJ (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

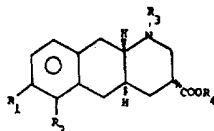
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо Да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

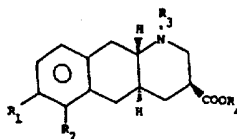
(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА 1,2,3,4,4А,5,10,10А-ОКТАХИДРОБЕНЗ(G)ХИНОЛИНИ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на съединения с обща формула



в която R^1 и R^2 независимо един от друг означават водород или метокси, но не могат едновременно да бъдат водород, R^3 и R^4 независимо един от друг означават алкил с 1 до 4 въглеродни атома, чрез образуване в първия етап на анион на съединение с формула



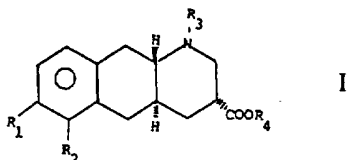
при силно изразени алкални условия, превръщане на получения анион в кетенацетал и протониране на кетенацетала през втория етап.

4 претенции

BG 60864 B1

(54) МЕТОД ЗА ПРОИЗВОДСТВО НА 1, 2, 3, 4, 4А, 5, 10, 10А-ОКТАХИДРОБЕНЗ(Г)ХИНОЛИНИ

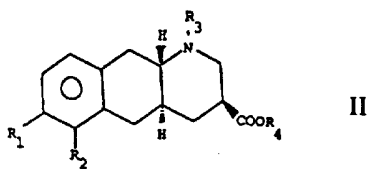
Изобретението се отнася до нов метод за производство на октахидробенз/г/хинолини с обща формула



в която R_1 и R_2 независимо един от друг означават водород или метокси, двете обаче не могат да бъдат водород,

R_3 и R_4 независимо един от друг означават алкил с 1-4C-атома.

Съгласно изобретението до съединението с формула I се достига, като на първия етап, при силно изразени алкални условия, се образува анион на съединение с формула



след това полученият анион се превръща в кетенацетал, а на втория етап кетенацеталът се протонира.

Превръщането на съединение с формула II в съответния анион може да се осъществи по познат начин при силно изразени алкални условия, например под въздействие на силна при условията на реакцията нуклеофилна основа. За тази цел се използват, например литиев дициклохексиламид, литиев тетраметилпиперидид, литиев изопропилциклохексиламид, а за предпочитане - литиев диизопропиламид, който може да се произвежда *in situ*.

Предпочита се най-малко един еквивалент основа да се прилага за отстранен протон.

Образуването на аниона може да се осъществи в апротичен, полярен разтворител, например в етер като тетраhydroфуран. Температурата на реакцията е между -110 и $+50^\circ\text{C}$, за предпочитане между -50 и -10°C .

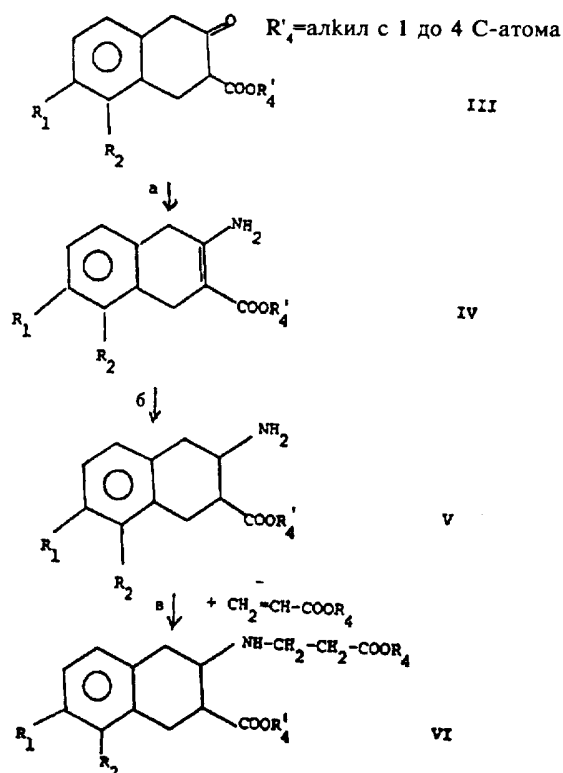
Превръщането в кетенацетал може да се осъществи по познат начин, например чрез реакция с триалкилсилилхалогенид, за предпочитане триметилсилилхлорид. За предпочитане е превръщането в кетенацетал да се извърши директно след депротонирането в същата реакционна среда. Предпочита се използването най-малко на един еквивалент триалкилсилилхалогенид за еквивалент съединение с формула II. Температурата на реакцията е в същите граници, както посочените по-горе.

Фиксирането на аниона като кетенацетал гарантира, че протонът ще въздейства при кинетичното протониране само от определена страна, т.е. отгоре, и така практически се получава само аксиалното съединение.

Последващото кинетично протониране може да се осъществи или чрез бързо прибавяне на източник на протони при ниска температура, например от -110 до -20°C , или обратно, чрез бавно добавяне на кетенацетал към източника на протони при температура, например -20 до $+30^\circ\text{C}$, за предпочитане от -20 до $+25^\circ\text{C}$. Като източник на протони се използва, например вода и/или метанол. За тази цел може да служи и киселина, като например оцетна киселина, солна или винена, за предпочитане във водна среда или в органичен разтворител, например в етер като тетраhydroфуран или в алкохол, например метанол, или в смес от тези разтворители.

Методът съгласно изобретението представлява епимеризиране, което позволява съединенията с формула II на практика количествено да се преобразуват в епимерното съединение с формула I.

Изходните съединения с формула II могат да се получат по следната схема

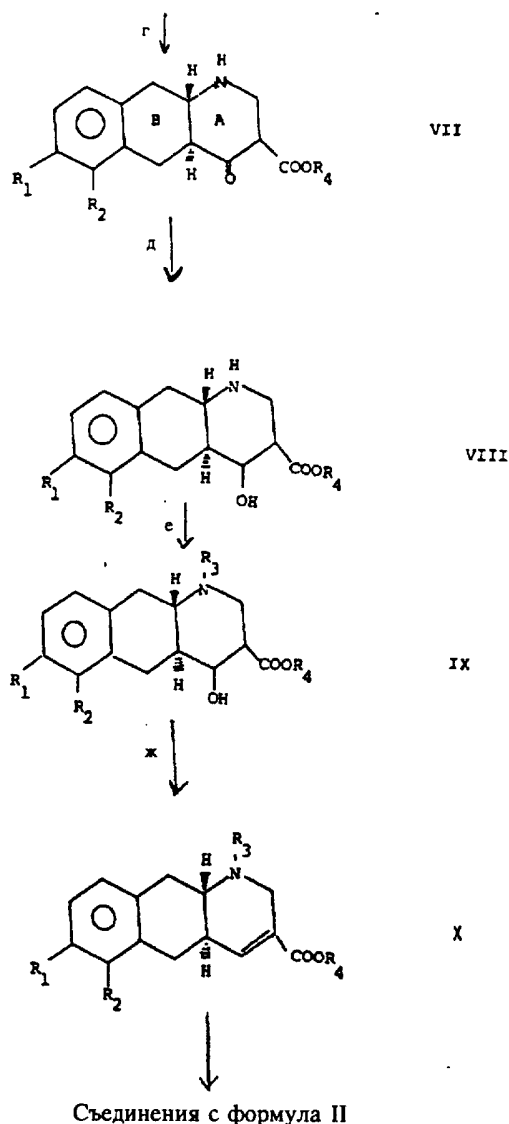


Всички тези реакции могат да се осъществят по познат начин. Така например получаването на съединения с формула IV от съединения с формула III /метод а/ се извършва с NH_4 -ацетат /получен от NH_3 и оцетна киселина *in situ*/ в присъствието на дехидратор, особено на молекулярно сито.

Метод б/ представлява класическа редукция на енамин и може да се осъществи каталитично или с борохидриди, например NaBH_4 .

Метод в/ може да се осъществи при стайна температура.

Затварянето на пръстена /метод г/ е известно като реакция на Dieckmann и може да се осъществи чрез загряване - около 80°C в присъствието на основа като Na-метилат. По този начин се получават изключително съединения с формула VII, в които пръстените А и В са в транс-връзка.



За редукцията на 4-оксосъединенията с формула VII до 4-ОН-съединения с формула VIII /метод д/ NH-групата най-напред се предпазва с обичайна N-предпазна група като бензилоксикарбонилна /BOC/, след което оксогрупата се редуцира с познат редуктор, като например NaBH_4 до ОН-група. Предпазната група, напр. BOC, след това се отстранява по познат начин, например хидрогенолитично с Pd/C като катализатор.

Метод е/ представлява класическо N-алкилиране и може да се осъществи например с алкилхалогенид в присъствието на основа като K_2CO_3 .

Съединенията с формула IX се дехидратират по обичайния начин до съединения с формула X /метод ж/, за предпочитане с тионилхлорид като дехидратор.

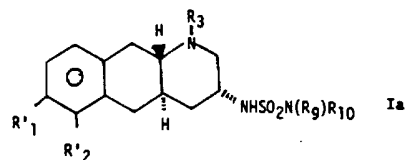
Накрая в съединенията с формула X

двойната връзка се хидрира, например с Рапел-
никел като катализатор, което води до получа-
ването на 3 α -алкоксикарбонил-1,2,3,4,4а,5,10,
10а α - и на 3 β -алкоксикарбонил-1,2,3,4,4а,5,10,
10а β -октохидробенз/г/хинолини.

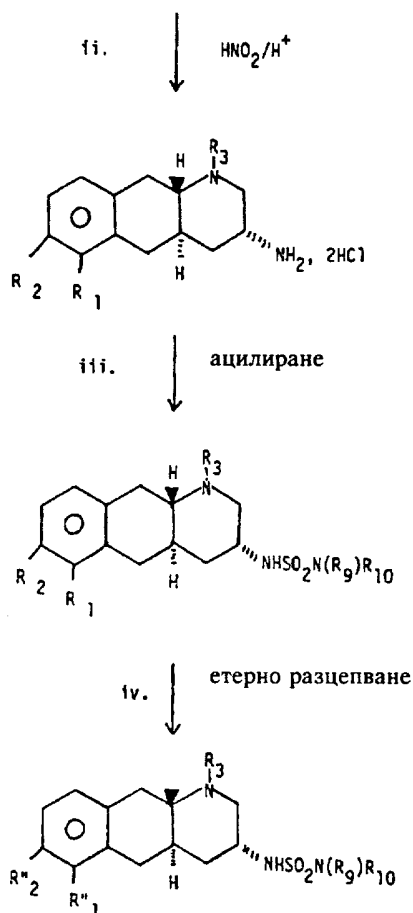
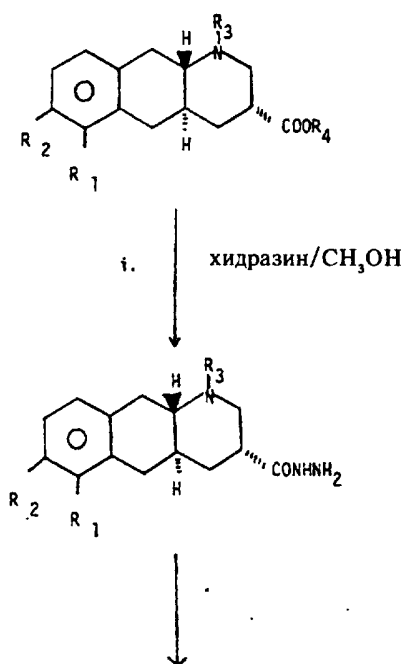
Съединенията с формула III са познати
сами по себе си или могат да се получат по
познат начин.

Съединенията с формула I, както е опи-
сано в европейски патент №77754, показват
интересни фармакологични свойства, например
понижаване на PRL. Освен това те могат да се
използват като изходен продукт за получаване
на други октохидробенз/г/хинолини, също спо-
менати в посочения европейски патент. Те мо-
гат да се получат чрез преобразуване на -
COOR₄-групата, както е в европейския патент,
или по друг познат начин, например чрез ре-

дукция на -COOR₄-групата до CH₂OH-група,
или чрез преобразуване до амидна или нит-
рилна група. Например съединенията с фор-
мула I могат да се използват за получаване
на съединения с формула



в която R₃ има значение като посочено-
то по-горе, R'₁ и R'₂ могат да означават неза-
висимо един от друг водород, хидроксид или
метокси, при условие, че R'₁ и R'₂ не могат да
означават и двете водород, R₉ и R₁₀ съответно
независимо един от друг означават H или
C₁₋₃ алкил или заедно -/CH₂/₄- или -/CH₂/₅-.



Съединенията с формула Ia могат да се
получат по следната схема

R₁ и R₂ означават независимо един от
друг водород или метокси, при условие, че R₁
и R₂ не могат да бъдат водород и двете едно-

временно, R''₁ и R''₂ означават съответно неза-
висимо един от друг водород или хидроксид, при условие,
че R''₁ и R''₂ не могат да бъдат и двете водород.

Първият етап на метода i/ може да се осъщес-
тви по познати начини.

Етап ii/ може да се осъществи чрез взаимодействие с нитроксихлорид. Целесъобразно е да се използва разтворител, например тетра-хидрофуран. Температурата на реакцията е за предпочитане между -40°C и 0°C .

Етап iii/ се осъществява чрез ацилиране с подходяща аминосулфонова киселина, например съединение $\text{HO-SO}_2\text{-N/R}_9/\text{R}_{10}$ или с реактивно производно. Подходящи производни представляват съответните киселинни хлориди и бромиди. Целесъобразно е взаимодействието да се извършва в присъствието на органична основа като триетиламин и в неактивен органичен разтворител или разредител като хлороформ, при нормална или леко повишена температура.

Етерното разцепване съгласно етап IV / може да се осъществи чрез взаимодействие с HBr , BBr_3 или NaSCH_3 , в присъствие на неактивен органичен разтворител или разредител като метилендихлорид или DMF. Целесъобразно е взаимодействието да се извършва при температури от -70° до 0°C / HBr или BBr_3 / или от 100°C до обратно изтичане / NaSCH_3 /.

Пример 1. 6-метокси-3 α -метоксикарбонил-1-п-пропил-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бенз/г/хинолин

Разтвор от 19,2 ml /0,14 mol/ диизопропиламин в 240 ml тетра-хидрофуран се охлажда до -30° - -40°C . В рамките на 15 до 30 min се добавят 83 ml /0,13 mol/ п-бутиллитий в хексан. Сместа се бърка 15 min. След това в рамките на 30 min при охлаждане до -30 , -40°C се прибавя на капки разтвор от 35,8 g 6-метокси-3 β -метоксикарбонил-1-п-пропил-1,2,3,4,4 α ,5,10, 10 β -октохидро-бенз/г/хинолин в 240 ml тетра-хидрофуран. След това се бърка отново 45 min. После се добавя разтвор от 21,5 ml /0,17 mol/ триметилсилилхлорид в 20 ml тетра-хидрофуран към реакционната среда и бъркането продължава 45 min при температура от -30 до -40°C .

Веднага след това тази смес се добавя към разтвор от 40 ml солна киселина 30 %, 40 ml вода и 200 ml метанол, като по време на добавянето /около 30 min/ температурата се поддържа между 15 и 25°C . След това се прибавят 100 ml от 20 % воден разтвор на NaCl , 40 ml концентрирана NH_4OH и 200 ml толуол. Бърка се, след което се разделят фазите. Водната фаза се отстранява, органичната фаза се измива със 100 ml от 20 % воден разтвор на NaCl . След изпаряване на органичната фаза при редуцирано наляга-

не остатъкът се разтваря в 120 ml нефт чрез загряване до около 75°C . След това в продължение на 30 min се охлажда до $0+5^{\circ}\text{C}$. Полученото твърдо вещество се филтрира и се суши 15 h при температура, която не надвишава 50°C .

Пример 2. 1-п-пропил-3 α -диетилсулфамоиламино-6-хидрокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин/рацемат/: 2,7 ml бортрибромид в 30 ml CH_2Cl_2 се добавят на капки при -30°C към разтвор от 1,9 g 1-п-пропил-3 α -диетилсулфамоиламино-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/ в 70 ml CH_2Cl_2 . Реакционната смес се бърка 4,5 h при температура от -30 до -10°C , прибавят се 100 ml 1 N KHCO_3 , pH се настройва на 12 чрез добавка на 1 N NaOH и получената смес се екстрахира многократно с метиленхлорид. Органичните фази се измиват неутрално с H_2O , изсушават се и се съгъстват върху Na_2SO_4 , при което се получава кафява пясна. Тя се смесва с 80 ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/ 1:1$, 9 ml 7N HCl в CH_3OH се добавят и всичко това ври 15 min при обратно течение. Продуктът се съгъства, екстрахира се чрез разделяне между $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1 \text{ N NaOH}$, органичната фаза се измива неутрално с H_2O , суши се върху Na_2SO_4 и се изпарява. Твърдият остатък се разтваря чрез варене в диетилетер/хексан, охлажда се и се филтрира, при което се получава посоченото в заглавието съединение като бежов прах: Smp. = $122,5 - 124^{\circ}\text{C}$.

Изходният продукт се получава по следния начин:

а/ 1-п-пропил-3 α -карбазоил-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/:

18,5 ml хидразинхидрат се добавят към разтвор от 3,5 g 1-п-пропил-3 α -метоксикарбонил-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/ /получен съгласно пример 1/ в 60 ml метанол и реакционната смес се бърка около 15 h при 50°C . След съгъстване и изсушаване при вакуум остатъкът се поставя в диетилетер, суши се върху Na_2SO_4 и се изпарява, при което се получава заглавното съединение като жълто масло, което след като престои, кристализира: Smp. = $84 - 86^{\circ}\text{C}$.

б/ 1-п-пропил-3 α -амино-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/: 8 ml на 1 N нитрозилхлорид в THF се добавят при температура -30°C към разтвор от 2,5 g от продукта, получен през етап а/, в

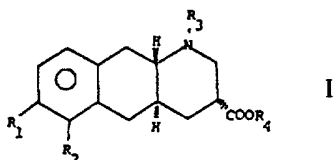
80 ml THF. След 5 min реакцията приключва. Получената реакционна смес ври при обратно течение в продължение на 1 h, добавят се 50 ml 2 N HCl, разтворът ври още 2 h при обратно течение, охлажда се, съгъства се, pH на остатъка се настройва на 12 чрез добавка на 2 N NaOH и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се суши и съгъства върху K_2CO_3 , при което се получава заглавното съединение като кафяво масло. Продуктът се използва директно за следващата реакция, както е описано по-горе.

в/ 1-п-пропил-3 α -диетилсулфамоиамин-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 α ,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/:

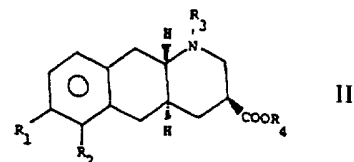
1,5 g 1-п-пропил-3 α -амино-6-метокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидро-бензо/г/хинолин /рацемат/ и 3,0 ml триетиламин се добавят към разтвор от 1,9 g диетилсулфамойлхлорид в 50 ml хлороформ и реакционната смес се бърка в продължение на около 15 h при 50°C. 50 ml от 1 N NaCO_3 разтвор се добавят и сместа се бърка 2 h при стайна температура и се екстрахира чрез разделяне между $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Органичната фаза се суши върху Na_2SO_4 , изпарява се и хроматографично се пречиства, при което се получава заглавното съединение като жълто масло, което кристализира от диетилетер/хексан при -20°C: $\rho = 88 - 89^\circ\text{C}$.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на октахидро-бенз/г/хинолини с формула I

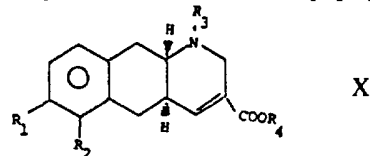


в която R_1 и R_2 независимо един от друг означават водород или метокси, като двата радикала обаче не могат да бъдат едновременно водород, R_3 и R_4 независимо един от друг означават алкил, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атоми, характеризиращ се с това, че на първия етап в присъствието на силна основа, например п-бутиллитий, се образува анион на съединение с формула II



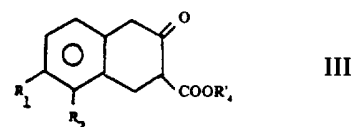
като полученият анион впоследствие се превръща в кетоацетал, и протониране на кетоацетала на втория етап.

2. Метод за получаване на съединение с формула II съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че става хидриране на двойната връзка в съединение с формула X



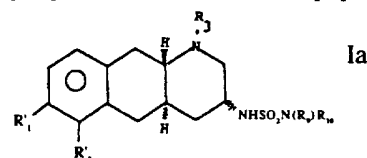
в която R_1 - R_4 имат значенията, посочени в претенция 1.

3. Метод за получаване на съединение с формула II съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че се излиза от съединение с формула III



в която R_1 и R_2 имат значенията, посочени в претенция 1, а R'_4 означава алкил, съдържащ от 1 до 4 въглеродни атома.

4. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединение с формула I се превръща в съединение с формула Ia



в която R_3 е съгласно дадената по-горе дефиниция, R'_1 и R'_2 независимо един от друг означават водород, хидрокси или метокси, при условие, че R'_1 и R'_2 едновременно не са водород, и R_9 и R_{10} независимо един от друг означават водород, или C_{1-3} алкил, или заедно са $-(\text{CH}_2)_4-$ или $-(\text{CH}_2)_5-$, и по-точно, съединението с формула I се превръща в 1-п-пропил-3 α -диетил-сулфамоиамин-6-хидрокси-1,2,3,4,4 α ,5,10,10 β -октахидробензо/г/-хинолин.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Е. Калайджиева

Редактор: А. Семерджиева

Пор. 37943

Тираж: 40 ЗС