

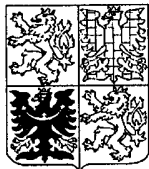
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 1534

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.10.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.10.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/027868**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2000**
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/19229**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/18757**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 319/14

C 07 C 321/28

C 07 C 323/22

C 07 D 215/227

A 61 K 31/435

(71) Přihlašovatel:

**ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;**

(72) Původce:

**Brennan John, Indianapolis, IN, US;
Doecke Christopher W., Indianapolis, IN, US;
Heath Perry C., Indianapolis, IN, US;
Patterson Lawrence E., Indianapolis, IN, US;
Udodong Uko E., Indianapolis, IN, US;
Weigel Leland O., Indianapolis, IN, US;**

(74) Zástupce:

**Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy benzo[f]chinolinonů

(57) Anotace:

**Způsob přípravy meziproductů a benzochinolin-3-onových
farmaceutických látek, které jsou účinné jako farmaceutické látky
pro léčbu stavů, které jsou následkem působení 5 α -reduktasy.**

Způsob přípravy benzo[f]chinolinonů

Oblast techniky

Tento vynález patří do oblasti organické chemie, farmaceutické chemie a chemické výroby a poskytuje vhodný a ekonomický způsob přípravy benzo[f]chinolinonů, které jsou použitelné jako inhibitory 5 α -reduktasy a dále poskytuje meziprodukty pro přípravu těchto léčiv.

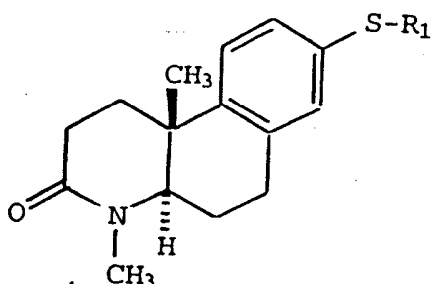
Dosavadní stav techniky

Aktuální oblastí farmaceutického výzkumu je inhibice 5 α -reduktasy, enzymu přeměňujícího testosteron na dihydrotestosteron, který je účinnějším androgenem. Bylo prokázáno, že inhibitory 5 α -reduktasy mohou blokovat tvorbu dihydrotestosteronu a zlepšovat výskyt vysoce nežádoucích stavů včetně holohlavosti mužů a benigní hypertrofie prostaty. Audia a kol. uveřejnili řadu benzo[f]chinolinonových sloučenin, které jsou inhibitory 5 α -reduktasy. Viz: U.S. patenty 5 239 075 a 5 541 190, Tet. Let., 44, 7001 (1993), J. Med. Chem., 36, 421 (1993) a evropskou patentovou přihlášku 0703221.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje způsob přípravy benzo[f]chinolinonů, které jsou účinnými inhibitory 5 α -reduktasy. Tento způsob je účinnější než dřívější způsoby, je proveditelný při syntéze ve velkém měřítku a předchází vytváření nežádoucích vedlejších produktů. Tento vynález též poskytuje meziprodukty pro přípravu těchto léčivých prostředků.

Tento vynález poskytuje způsob přípravy benzo[f]chinolinonů a dále poskytuje meziprodukty použitelné při přípravě benzo[f]chinolinonů. Konkrétněji je tento vynález zaměřen na způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

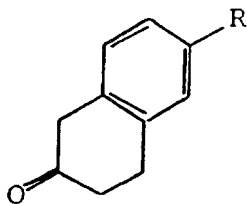
R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzimidazolylovou skupinu,

nu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]-isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridyllovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu,

kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 funkčními skupinami zvolenými ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxyskupina, C_1-C_4 alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3 alkoxykupina, nitroskupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, -nitro nebo $-CF_3$)-benzyl(oxy- nebo thio-skupina), di(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)-aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxy, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1-C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di(C_1-C_3 alkyl)-aminokarbonylová skupina, halo-(C_1-C_6 alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di(C_1-C_3 alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)amino]-(C_1-C_3

alkylová skupina).

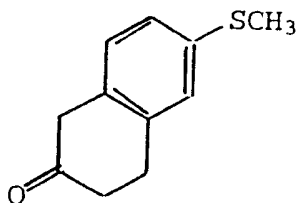
Jeden aspekt tohoto vynálezu zahrnuje převedení ketonu obecného vzorce



ve kterém

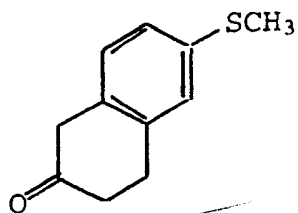
R je atom halogenu, přednostně bromu či jodu

na chráněný ketal, přednostně s použitím trimethylsilyltri-
fluormethansulfonatu a 1,3-bis-trimethylsilyloxy-propan-
diolu v methylenchloridu, reakci chráněného ketalu s re-
aktivní alkylolithiovou sloučeninou, jako je n-butyl- lithium
a prostředkem pro přenos síry, jako je dimethyldisulfid
s obdržením S-methylované ketalové sloučeniny a deprotekcí
S-methylované ketalové sloučeniny s obdržením methyl-thio-
tetralonové sloučeniny obecného vzorce II



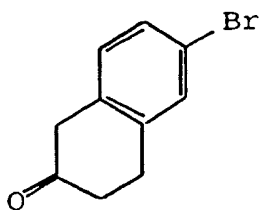
(II)

Další aspekt tohoto vynálezu zahrnuje přípravu
sloučeniny obecného vzorce II

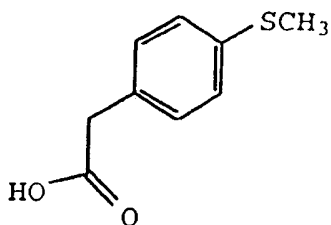


(II)

reakcí sloučeniny vzorce



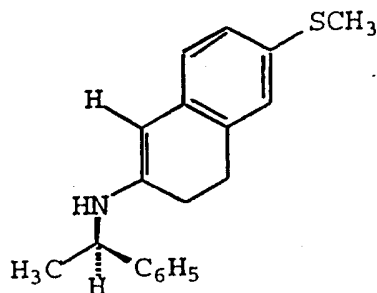
s lithium-diisopropylamidem, n-butyllithiem a
dimethyldisulfidem nebo převedením sloučeniny vzorce XI



(XI)

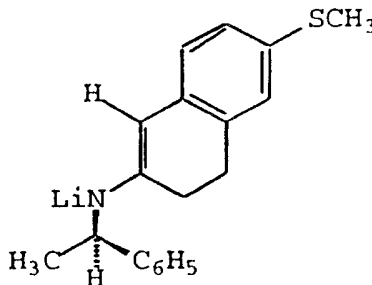
na halid kyseliny, například chlorid kyseliny, reakci halidu kyseliny s Lewisovou kyselinou a ethylenem s obdržením sloučeniny vzorce II.

Podle dalšího aspektu tento vynález zahrnuje převedení sloučeniny vzorce II na sloučeninu obecného vzorce I. Jeden takový preferovaný způsob zahrnuje reakci sloučeniny vzorce II s (R)-(+)-fenethylaminem s obdržením sloučeniny vzorce III



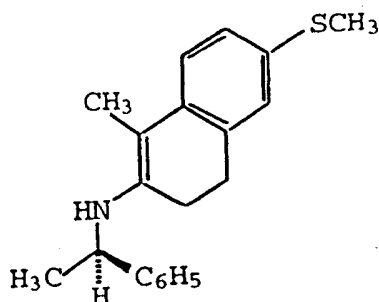
(III)

reakci sloučeniny vzorce III se silnou lithiovou fází s obdržením lithioenaminové sloučeniny vzorce IV



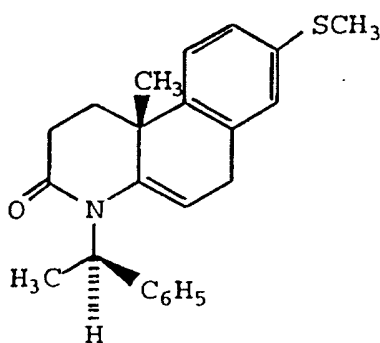
(IV)

methyloací výsledného lithioenaminu vzorce IV na sloučeninu vzorce V, například reakcí výsledného lithioenaminu s methyljodidem v etherovém rozpouštědle pro přípravu sloučeniny vzorce V



(V)

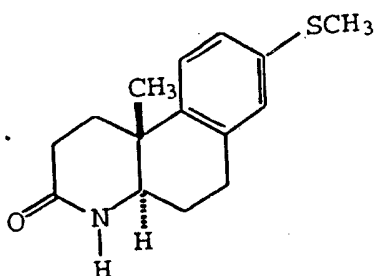
reakci sloučeniny vzorce V s acylhalidem nebo anhydridem kyseliny akrylové s přípravou sloučeniny vzorce VI



(VI)

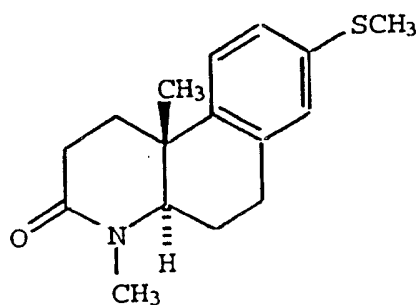
ukončení reakce bází a spojení zbytku obsahujícího sloučení-

nu vzorce VI s příslušným silanem a kyselinou trifluoroctovou v nepřítomnosti rozpouštědla s přípravou sloučeniny vzorce VII



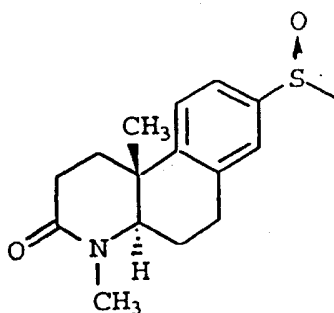
(VII)

reakci sloučeniny vzorce VII s methylhalidem, například methyljodidem v reakční směsi obsahující organické rozpouštědlo a silnou bázi s obdržením arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

oxidaci sloučeniny vzorce VIII na sulfoxidovou sloučeninu vzorce IX



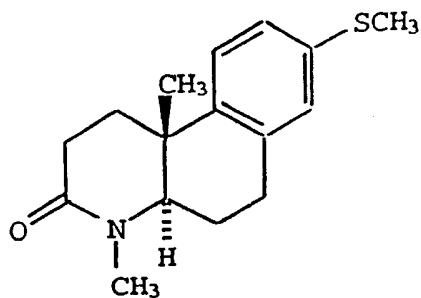
(IX)

reakci sulfoxidové sloučeniny vzorce IX s acylačním činidlem s obdržením produktu Pummererova přesmyku, reakci produktu Pummererova přesmyku s elektrofilním prostředkem zvoleným ze skupiny zahrnující A-R¹, ve kterém A je odstupující skupina a R¹ představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto-[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolylovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]-pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazo-

linylovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu, kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované jednou až třemi skupinami zvoleným ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxy skupina, C_1-C_4 alkylová skupina, trifluormethoxy skupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3 alkoxy skupina, nitro skupina, C_1-C_3 alkylthio skupina, C_1-C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxo skupina, fenoxyskupina, fenylthio skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylová skupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxy skupina, benzylthio skupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxyskupina nebo thioskupina), di(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)-aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-fenylová skupina, fenoxyskupina, fenylthio skupina, fenylsulfonylová skupina nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1-C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di(C_1-C_3 alkyl)-aminokarbonylová skupina, halo-(C_1-C_6 alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di(C_1-C_3 alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl-(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)-fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)amino]-(C_1-C_3 alkylová skupina), za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního prostředku a báze pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I.

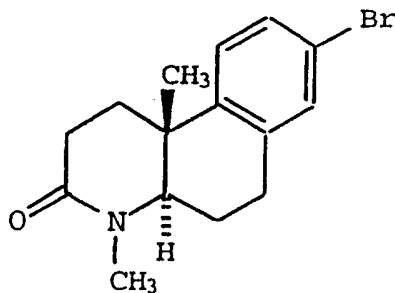
Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu se připraví

sloučenina vzorce VIII



(VIII)

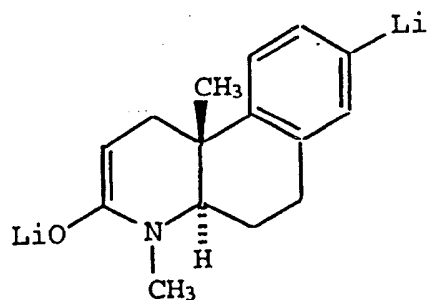
způsobem zahrnujícím reakci sloučeniny vzorce XII



(XII)

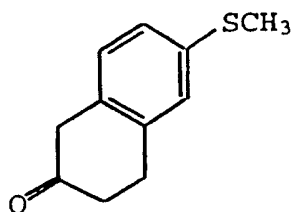
s reakční směsí obsahující bázi, jako je lithium-diisopropylamid nebo lithium-hexamethyldisilazid a etherového rozpouštědla s obdržením amido-enolatového roztoku, reakcí tohoto amido-enolatového roztoku s alkylolithiovou sloučenin-

nou s obdržením dianiontové sloučeniny vzorce

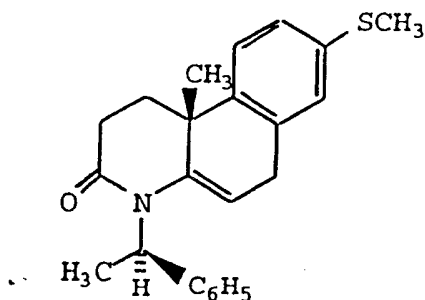


a reakcí této dianiontové sloučeniny s dimethyldisulfidem s obdržením arylmethyldisulfidové sloučeniny vzorce VIII.

Preferovanými meziprodukty podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny vzorců II, VI a VIII

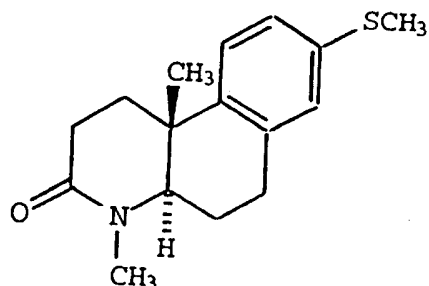


(II)



(VI)

a



(VIII)

nebo jejich soli.

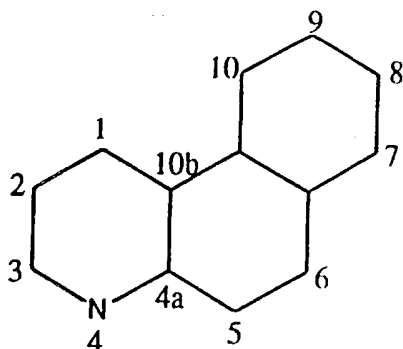
Výchozími materiály pro sloučeniny ve způsobu, který je předmětem nároku, jsou látky, které jsou buď komerčně dostupné, známé v oboru nebo mohou být připraveny způsoby známými v oboru, viz například Audia a kol. v US patentu č. 5 239 075 vydaném 24. srpna 1993 a evropskou patentovou publikací 073221.

V celém tomto dokumentu se veškeré teploty udávají ve °C a veškeré koncentrace, procenta a podíly se vyjadřují

v hmotnostních jednotkách kromě směsí rozpouštědel, které se popisují v objemových jednotkách, pokud není uvedeno jinak.

Odkazy na sloučeniny v tomto dokumentu zahrnují farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, pokud není uvedeno jinak.

Různé polohy na benzo[f]chinolinovém kruhu se popisují níže.



Vyžaduje se prostorová konfigurace skupiny v poloze 10b a atom vodíku v poloze 4a. Je třeba uvažovat, že mnohé sloučeniny mohou existovat ve dvou či více stereochemických formách a že se veškeré stereochemické formy zahrnují do tohoto vynálezu. V některých sloučeninách připravených či popsaných níže se připraví jednotlivé enantiomery v čisté formě a označují se (+) nebo (-). V jiných případech se připraví směs diastereomerů.

Skupina $S-R^1$ obsazuje polohu 8.

Pojem "halogen" nebo "halo" zahrnuje atom chloru, bromu, fluoru či jodu.



Různé alkylové skupiny, jako je C_1 - C_4 alkylová skupina a podobně zahrnují skupiny, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, terc.butylová skupina, n-butylová skupina a isobutylová skupina. Alkenylové skupiny a alkinylové skupiny tvoří spojovací skupiny, které jsou bivalentní a jsou připojeny na dvě další skupiny. Například C_2 - C_4 alkenylová skupina zahrnuje ethenylovou skupinu, 2-propenylovou skupinu, 3-butenylovou skupinu a 2-butenylovou skupinu a C_2 - C_4 alkinylová skupina zahrnuje například ethinylovou skupinu, 2-propinylovou skupinu, 2-butylovou skupinu a iso-2-butylovou skupinu.

C_1 - C_6 alkanoylová skupina zahrnuje formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, isobutyrylovou skupinu, 2-ethylpropionylovou skupinu a hexanoylovou skupinu. C_3 - C_6 cykloalkylová skupina zahrnuje cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu a (C_4 - C_6 cykloalkyl)-alkylová skupina zahrnuje například cyklopropylmethylovou skupinu, cyklohexylethylovou skupinu, cyklobutylbutylovou skupinu a cyklohexylmethylovou skupinu.

Pojmy, jako je halo- (C_1 - C_6 alkanoylová skupina), halo-fenylová skupina nebo C_1 - C_3 alkylfenylová skupina se vztahují k dané bázecké skupině substituované 1, 2 nebo 3 atomy halogenu, nebo C_1 - C_3 alkylovými skupinami, jak se může popisovat v jednotlivých případech.

Popisovaný způsob slouží pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, které mají všechny benzo[f]chinolinové jádro, kde kondenzované benzenové jádro je substituované cyklickou skupinou R^1 připojenou prostřednictvím atomu síry. Skupina R^1 může být substituovaná dalšími organickými skupinami

a může nést až tři vyjmenované substituční skupiny. Vícečetné substituenty mohou být všechny stejné nebo mohou být rozdílné.

Určité aspekty tohoto způsobu se preferují a popisují se jmenovitě níže. Je třeba si uvědomit, že každý z následujících aspektů má význam sám o sobě a také že lze kombinovat preferované aspekty pro vytvoření dalších omezenějších či širších preferovaných aspektů.

Syntéza 6-methylthio-2-tetralonu

Výchozí látkou pro syntézu 6-methylthio-2-tetralonu je kyselina 4-methylthiofenyloctová. Kyselinu 4-methylthiofenyloctovou lze komerčně obdržet (Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals 1994-5, str. 1000) nebo se může připravit postupy dobře známými tomu, kdo má zkušenost v oboru. Například lze kyselinu 4-methylthiofenyloctovou připravit Kindlerovou modifikací Willgerodtovy reakce. 4-Methylthioacetofenon se ponechá reagovat se sírou a primárním či sekundárním aminem, přednostně morfolinem s následnou hydrolýzou (Schéma I). Alternativně lze kyselinu 4-methylthiofenyloctovou připravit hydrolýzou odpovídajícího nitrilu nebo ve dvou krocích z benzylalkoholu (Schéma II).

Schéma I

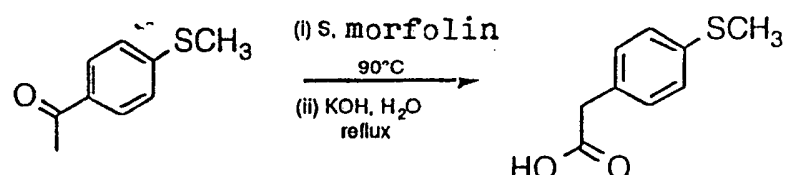
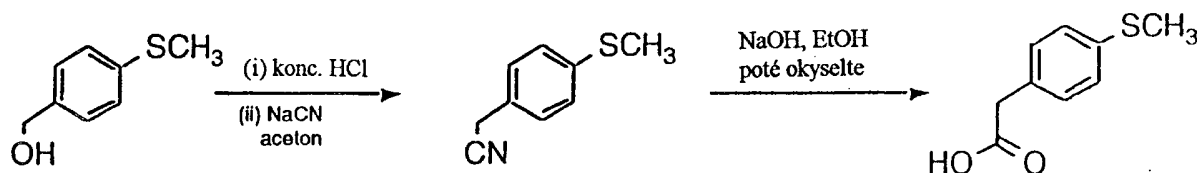


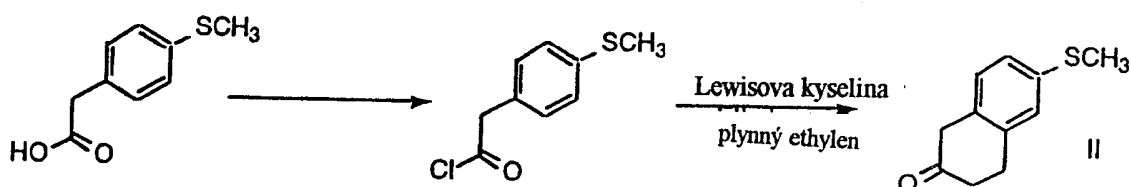
Schéma II



6-Methylthio-2-tetralon se připraví reakcí kyseliny 4-methylthiofenyloctové s thionylchloridem, chloridem fosforitým, oxalylchloridem nebo chloridem fosforečným za podmínek známých tomu, kdo má zkušenost v oboru, s obdržením 4-methylthiofenacetylchloridu (Schéma III). Přednostně se používá thionylchlorid a N,N-dimethylformamid s obdržením 4-methylthiofenacetylchloridu. Friedel-Craftsovou acylační reakcí 4-methylthiofenacetylchloridu s plynným ethylenem za přítomnosti některé Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru

a inertního či v podstatě inertního rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel se uskuteční uzavření kruhu s obdržením 2-tetralonu II.

Schéma III



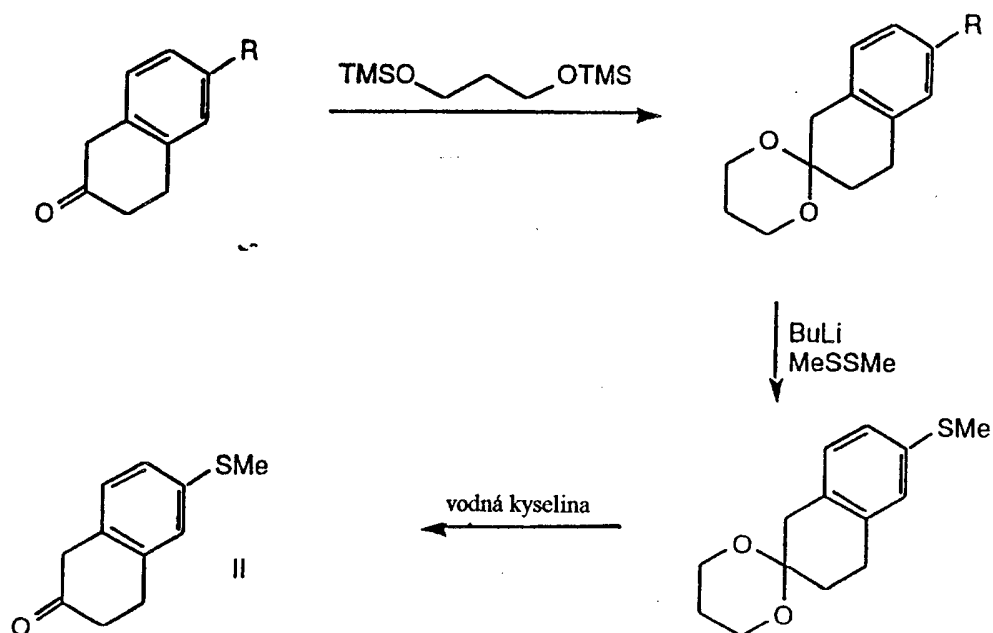
Vhodné Lewisovy kyseliny používané jako katalyzátory zahrnují bromid hlinitý, chlorid hlinitý, jodid hlinitý, chlorid galitý, chlorid železitý, chlorid antimonitý, chlorid zirkoničitý, chlorid cíničitý, chlorid boritý, fluorid boritý, chlorid antimonitý a podobně, přednostně bromid hlinitý. Rozpouštědla užívaná pro tuto reakci zahrnují sirouhlík, methylenchlorid, nitromethan, 1,2-dichlorethan, nitrobenzen a podobně, přednostně methylenchlorid. Cyklizace thiomethyltetralonu vyžaduje rigorózní podmínky a vyznačuje se obtížnou izolací. Zlepšené výtěžky 6-methylthio-2-tetralonu se dosahují za rigorózních podmínek a za použití bromidu hlinitého jako Lewisovy kyseliny. Cyklizace se provádí při teplotách zhruba -78°C až 25°C , přednostně méně než 0°C .

Přidávání ethylenu je svou povahou exotermní a používá se teplot -78°C až zhruba 30°C při standardních chladících způsobech. Významně zlepšené výtěžky 6-methylthio-2-

-tetralonu se dosahují při současném přidavku 4-methylthiofenacetylhalidu a ethylenu k methylenchloridu a bromidu hlinitému při teplotách od zhruba 5 °C do zhruba -15 °C.

Alternativně lze přípravu 6-methylthio-2-tetralonu uskutečnit podle následujícího schématu IV.

Schéma IV



kde R je atom halogenu, přednostně bromu.

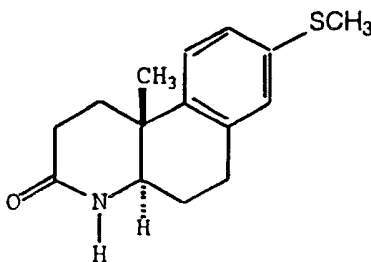
Ketonová skupina tetralonu se nejprve chrání ve formě ketalu. Přednostně se dosahuje ketalizace pomalým přidáváním 1,3-bis-trimethylsilyloxypropandiolu k roztoku trifluor-methansulfonatu v methylenchloridu. Používají se teploty od zhruba -70 °C do zhruba -60 °C při standardních chladicích

způsobech. Například se 6-brom-2-tetralon pomalu přidává k roztoku 1,3-bis-trimethylsilyloxypropandiolu a trifluor-methansulfonatu v methylenchloridu s obdržením 6-brom-2-tetralonpropylenového ketalu.

Výměna halogen-kov se poté uskuteční reakcí chráněného ketalu s reaktivní organolithiovou sloučeninou, přednostně s n-butyllithiem. Alkylace výsledné lithiové sloučeniny s příslušným činidlem pro přenos síry, například sulfenylhalidem nebo dimethylsulfidem poskytuje 6-methylthio-2-tetralon-propylenketalovou sloučeninu. Deprotekce S-methylované ketalové sloučeniny se uskutečňuje zpracováním vodnou kyselinou, přednostně kyselinou chlorovodíkovou s obdržením požadované 6-methylthio-2-tetralonové sloučeniny.

Alkylace a vytvoření heterocyklického kruhu s atomem dusíku

Předchozí syntéza meziprojektu vzorce VII

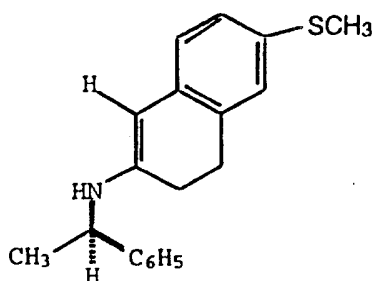


(VII)

se uvádí v US patentu č. 5 239 075 a US patentové přihlášky č. 08/443 994 a obě tyto publikace se zde zahrnují formou odkazů. Další syntéza sloučeniny vzorce VII, pro kterou ten-

to vynález představuje zlepšení, se uvádí v evropské patentové publikaci č. 0564193. Methylthioskupina sloučeniny vzorce VII se umísťuje v poloze 8. Tento preferovaný způsob přípravy sloučeniny vzorce VII popsany níže se může provést bez čištění či izolace meziproduktů.

6-Thiomethyl-2-tetralon reaguje s (R)-(+)-fenethylaminem se vznikem meziproduktu vzorce III

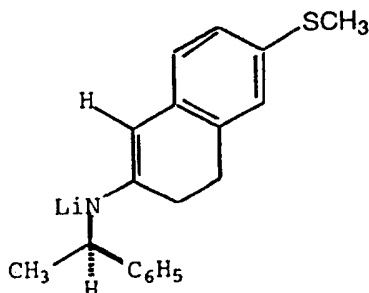


(III)

Reakce se konvenčně provádí při zvýšené teplotě, zejména při teplotě refluxu, v toluenu za přítomnosti silné kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová. Je třeba odstraňovat vodu, neboť ta vzniká v této reakci a nepřítomnost vytvářené vody ukazuje na skončení reakce. Měl by se použít nepatrný přebytek fenethylaminu, jako je zhruba 1,05-1,10 ekvivalentů. Alternativně lze jako rozpouštědlo použít tetrahydrofuran a v tomto případě je zvláště výhodné použít molekulární síta pro dehydrataci reakční směsi s použitím alespoň dvojnásobné hmotnosti molekulárních sít oproti hmotnosti vody, která se bude uvolňovat v průběhu reakce.

Výše popsaná fenethylaminová sloučenina se ponechá reagovat s lithiovou sloučeninou, například n-butyllithiem nebo lithium-diisopropylamidem s obdržením sloučeniny vzorce

IV



(IV)

Když se reakce provede s lithium-diisopropylamidem, což je preferovaný případ, obdrží se nejlepší výsledky, pokud se lithium-diisopropylamid vytváří čerstvě z diisopropylaminu a n-butyllithia bezprostředně před použitím tohoto způsobu. Pro dosažení nejlepších výsledků je třeba použít podstatný přebytek, zhruba 15 až 25 %, lithium-diisopropylamidu.

Reakce s lithium-diisopropylamidem se nejlépe provádí v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti v rozmezí zhruba $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, přednostně zhruba $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fenethylaminová sloučenina se nemusí čistit ani izolovat, avšak první reakční směs by se měla odpařit ve vakuu a zbytek vyjmout tetrahydrofuranem. Dává se přednost přidání fenethylaminové látky v roztoku k roztoku lithium-diisopropylamidu v chladném tetrahydrofuranu. Opačný způsob přidávání je proveditelný, avšak poskytuje nižší výťažky. Obecně lze reakci provést v době kratší než 1 h.

Lithiová sloučenina se obtížně izoluje a čistí a pro-

Alkylace

Cc1ccc2c(c1)c(c3ccccc3N2C)SC

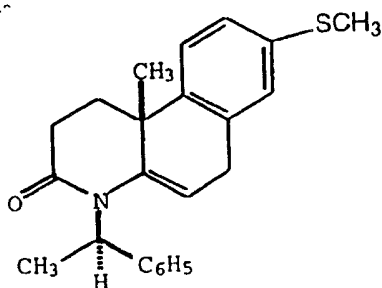
Pro methylaci lithioenaminu lze použít dimethylsulfat, methylbromid, methylchlorid, methyljodid a podobně. Je vhodné použít zhruba 15 až 25% přebytek methyljodidu a provádět reakci v rozpouštědle, přednostně v etherovém rozpouštědle, jako je diethylether, methyl-terc.butylether nebo přednostně tetrahydrofuran. Reakce je velmi rychlá při nízkých teplotách v rozmezí zhruba $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejlépe zhruba $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční časy v rozmezí od zhruba 5 min do zhruba 1 h jsou přiměřené a preferuje se reakční čas 20 min.

Pokud je lithiová sloučenina ve formě reakční směsi z lithiace s lithium-diisopropylamidem, takže reakční směs

obsahuje zbytkový diisopropylamin, je třeba tento amin před methylovací neutralizovat. Nejvhodnější je ponechat methyljodidovou směs ohřát na teplotu blízkou 0 °C a přidat dostatečné množství kyseliny methansulfonové pro neutralizaci diisopropylaminu. Lze použít i jiné silné kyseliny, avšak kyselina methansulfonová je zvláště vhodná a preferovaná, neboť výsledná methansulfonatová sůl diisopropylaminu je pouze slabě rozpustná a proto se může snadno odstranit jednoduchou filtrací či centrifugací.

Krok vytvoření heterocyklického kruhu s atomem dusíku

Reakční směs obsahující sloučeninu vzorce V se smísí s acylhalidem či anhydridem kyseliny akrylové nebo akryloylchloridem nebo podobně pro zahájení reakce vytvoření heterocyklického kruhu s atomem dusíku s obdržáním sloučeniny vzorce VI



(VI)

Nejvhodnější je vytvářet anhydrid kyseliny akrylové, který je preferovaným činidlem, bezprostředně před použitím reakcí akryloylchloridu a kyseliny akrylové s použitím triethylaminu a stabilizátoru, jako je hydrochinon a butylovaný

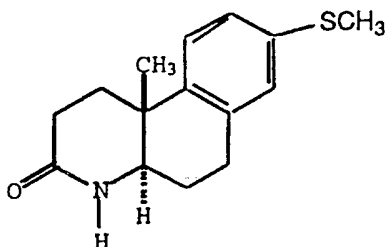
hydroxytoluen v tetrahydrofuranu.

Vytvoření heterocyklického kruhu s atomem dusíku se nejlépe provádí přidavkem anhydridu kyseliny akrylové nebo akryloylchloridu při velmi nízké teplotě, jako je zhruba $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a umožněním velice pomalého ohřátí směsi za míchání na teplotu v rozmezí zhruba $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo dokonce až na zhruba $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Doba 12 až 15 h je rozumnou dobou pro ohřátí směsi. Když reakce pokročila k ukončení podle požadavku, přidá se tuhý hydrogenuhličitán sodný. Preferuje se použití zhruba 1,5 až 4 ekvivalentů báze, nejlépe zhruba 2 ekvivalentů. Báze se může přidávat též jako roztok, například ve vodě nebo ve vodném rozpouštědle, jako je voda/dimethylaminopyridin, avšak preferuje se přidavek báze v tuhé formě. Reakční směs se míchá s touto bází po krátkou dobu a poté se směs zfiltruje, odstraní se těkavé složky a rozpouštědlo se může nahradit etherovým rozpouštědlem, přednostně diethyletherem a organický roztok se poté může zpracovat promytím vodnou bází a vodnou kyselinou a případně dalšími purifikačními kroky, jako je promytí nasyceným roztokem soli. Použijí-li se tyto kroky pro zpracování, potom se roztok zbaví vody a odpaří ve vakuu pro obdržení netěkavých podílů reakční směsi obsahující konečný meziproduct vzorce VI. Na druhé straně lze v případě požadavku použít zbytek z ukončené reakce bez zpracování.

Krok redukce-štěpení

Zbytek z kroku vytvoření heterocyklického kruhu s atomem dusíku se ochladí a přidá se ochlazená směs vhodného silanu a kyseliny trifluorooctové. Vhodným silanem je rozpustný silan, například dialkylsilan nebo trialkylsilan či podobně. Přidávání by se mělo uskutečnit při nízké teplotě

v rozmezí od zhruba $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bez použití dalšího rozpouštědla. Používá se velké množství kyseliny tri-fluoroctové, v rozmezí zhruba 10 až 50 ekvivalentů, nejlépe zhruba 20 až 30 ekvivalentů. Preferovaným trialkylsilanem je triethylsilan, i když lze též použít trimethylsilan, tripropylsilan a podobně. Používá se podstatný přebytek trialkylsilanu, v rozmezí zhruba 5 až 20 ekvivalentů, nejvhodněji zhruba 7 až 15 ekvivalentů. Směs se míchá po dobu zhruba 10 až 20 h a přitom se ponechá pomalu ohřát na teplotu zhruba $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se směs pomalu ohřívá na zvýšenou teplotu, přednostně na teplotu refluxu a míchá se při této teplotě po dobu několika h, zhruba 2 až 6 h, pro ukončení vytváření sloučeniny vzorce VII.



(VII)

Čištění

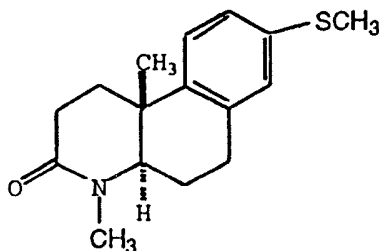
Zbytek obsahující produkt vzorce VII se může rozpustit, přednostně v haloalkanu, jako je dichlormethan, promýt bází, jako je vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a odpařit ve vakuu. Zbytek se může důkladně promýt například

etherovým rozpouštědlem, přednostně diethyletherem s obdržením vyčištěné sloučeniny vzorce VII.

N-alkylace

Při syntéze je třeba methylovat dusík v poloze 4 benzo[f]chinolinového kruhu. US patent č. 5 239 075 ukazuje tuto alkylaci reakcí s alkyljodidem za přítomnosti silné báze, jako je hydrid sodný. Přídavná alkylace se popisuje v publikaci EPO 0703221.

N-methylace zahrnuje reakci sloučeniny vzorce VII s methylhalidem, například s methyljodidem, v reakční směsi obsahující organické rozpouštědlo, například rozpouštědlo zvolené ze skupiny obsahující tetrahydrofuran, dimethoxyethan, diethoxyethan a methyl-terc.butylether a bázi, například vodný roztok hydroxidu sodného či hydroxidu draselného, s obdržením sloučeniny vzorce VIII.



(VIII)

Tento způsob umožňuje účinné provedení alkylace za mírných a snadno kontrolovaných podmínek a snadnou izolaci produktů.

Alkylace se provádí v konvenčních chemických provoz-

ních zařízeních, přednostně při okolním tlaku a normálních teplotách. Přednostně se zahajuje suspendováním výchozího materiálu vzorce VII v organickém rozpouštědle při teplotě blízké teplotě okolí, jako je od zhruba 0 °C do zhruba 50 °C, vhodněji od zhruba 15 °C do zhruba 25 °C. Nejpreferovanějším organickým rozpouštědlem je tetrahydrofuran a dává se přednost použití 5 až 15 litrů rozpouštědla na kg výchozí látky, preferovanější objem rozpouštědla je zhruba 10 litrů na kg. Poté se přidá alkyljodid jako čistá kapalina. Přednostně se používá podstatný přebytek alkyljodidu, jako je zhruba 1,2 až 1,8 ekvivalentů vzhledem k výchozí látce, nejvhodněji zhruba 1,5 ekvivalentů.

Poté se přidá vodný roztok hydroxidu sodného či draselného, stále při teplotě blízké teplotě okolí, v množství zhruba 1 až 4 litrů na kg výchozí látky. Množství vodné báze poněkud závisí na koncentraci báze a volbě hydroxidu sodného či draselného. Když se použije nejpreferovanější báze, 50% roztok hydroxidu sodného, je nejpreferovanějším množstvím zhruba 2 litry na kg výchozí látky. Poté se reakční směs obsahující tuhou látku suspenduje ve dvou kapalných fázích, zahřeje zhruba na 25 až 65 °C s energickým mícháním a reakce se ponechá probíhat při zhruba konstantní teplotě a za konstantních podmínek míchání. Preferovaná reakční teplota je zhruba 35 až 40 °C. Když reakce pokročí k ukončení, rozpustí se výchozí látka a alkyljodid a reagují, takže vymizení tuhých látek poskytuje hrubou indikaci skončení reakce. Po reakci může následovat vysokotlaká kapalinová chromatografie na sloupci silikagelu C-18, eluce směsí acetonitril:vodný puf (5% octan amonný) 1:1 a sledování při 220 nm.

Když reakce dospěla k ukončení podle požadavku, reakční směs se ochladí zhruba na teplotu okolí a vodná vrstva

se oddělí a odloží do odpadu.

Preferované purifikační a izolační způsoby se provádějí zředěním organické vrstvy vodou a neutralizací vodnou anorganickou kyselinou. Poté se roztok destiluje tak dlouho, až teplota par vzroste zhruba na 69 až 80 °C s odstraněním většiny tetrahydrofuranu. Pomalé ochlazení zhruba na 5 °C v průběhu zhruba 1 až 14 h vede ke krystalizaci produktu, který vyžaduje pouze promytí vodou a vysušení pro použití jako meziproduktu nebo farmaceutické látky.

Alkylace poskytuje produkt ve stejné stereochemické formě jako výchozí látka, v uspokojivé čistotě pro farmaceutický průmysl a s výtěžky zhruba 90 % či více při provádění podle preferovaných způsobů.

Thioalkylace

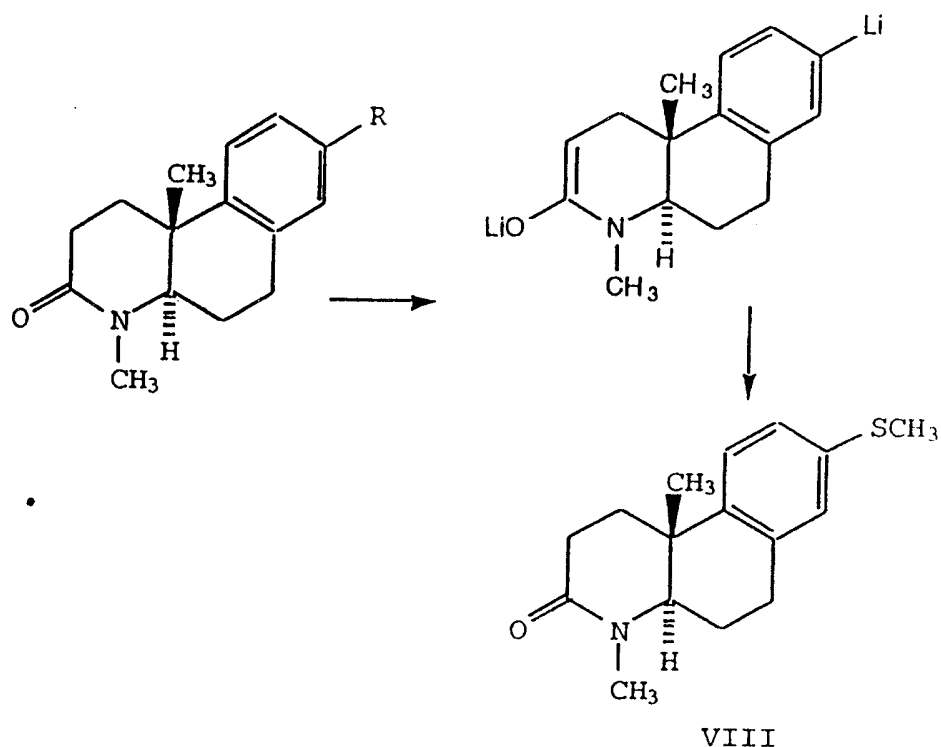
Sloučenina vzorce VIII se též může připravit thiomethylací (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-halo-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu. Přednostně se získává amidový enolat smísením (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-bromo-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu s lithiovou solí, například chloridem lithným v organickém rozpouštědle, přednostně v tetrahydrofuranu. Slabá báze, jako je lithium-hexamethyldisilazid $[\text{LiN}(\text{TMS})_2]$ se pomalu přidává a směs se míchá při teplotě místnosti. Lze přidat methyllithium pro usnadnění deprotonace hexamethyldisilazidu. Reakční směs se poté ochladí na -70 °C a přidá alkylolithiová sloučenina, například n-butyllithium, aby se napomohlo vytváření dianiontu.

Amido-enolatový roztok lze též obdržet postupným

zpracováním (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-halo-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu silnou bází, například lithium-diisopropylamidem v etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu s následnou lithium-halogenovou výměnou s dozrálým n-butyllithiem, sek.butyllithiem či podobně (Schéma V).

Dianiontová sloučenina poté reaguje s dimethyldisulfidem s obdržení arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce VIII. Lze pozorovat velmi vysoký stupeň chemické selektivity dianiontu s dimethyldisulfidem.

Schéma V

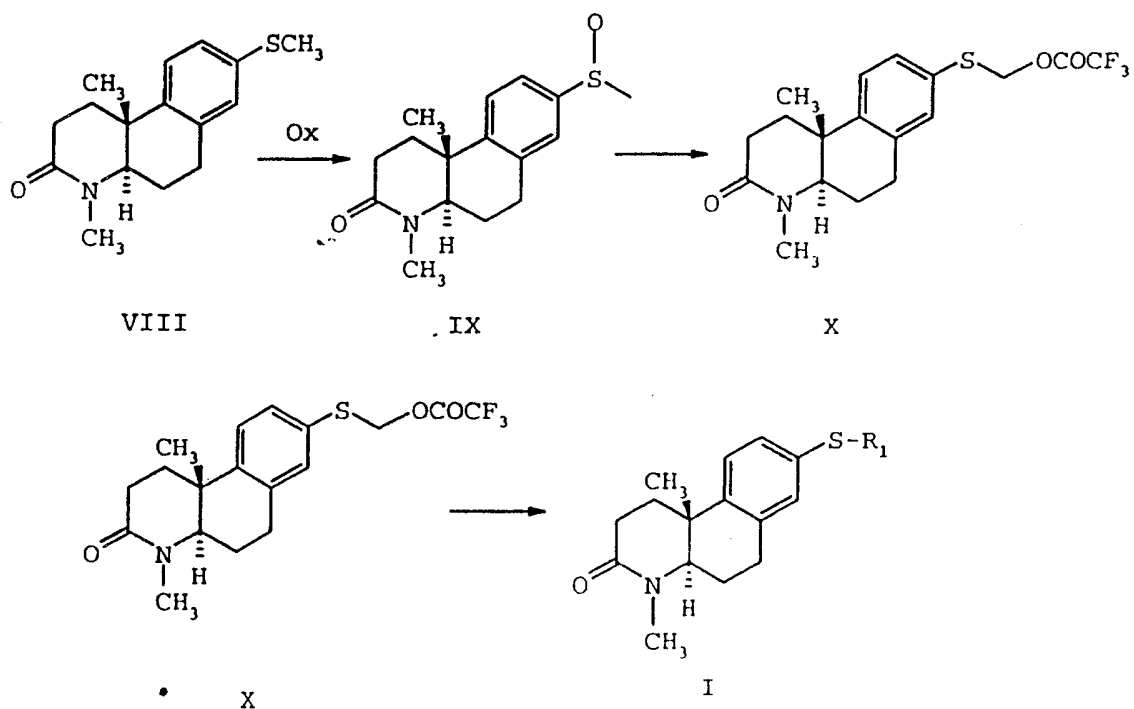


kde R je atom halogenu, přednostně atom bromu.

Elektrofilní připojování

Elektrofilní připojování substituentu R^1 ke skupině obsahující síru na benzo[f]chinolinovém kruhu se může provést podle následujícího schématu VI.

Schéma VI



ve kterém se R^1 definuje výše u obecného vzorce I.

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on se oxiduje na sulfoxidovou sloučeninu. Preferovaným oxidačním činidlem je kyselina m-chlorperoxibenzoová. Sloučenina se po izolaci nebo bez izolace podrobí Pummererově reakci, jak popisuje Young a kol., Tetrahedron Lett., 25, 1753 (1984), takže sulfoxid reaguje s acylačným činidlem, jako je anhydrid kyseliny trifluoroctové s obdržením trifluoracetyloxymethylen-sulfidové sloučeniny. Tato trifluoracetyloxymethylensulfidová sloučenina reaguje s elektrofilním činidlem, hydridovým redukčním činidlem, jako je natrium-borohydrid, kalium-borohydrid, lithium-borohydrid či podobně a bází, přednostně s hydroxidem či uhličitánem, nejlépe s uhličitánem draselným, pro přípravu sloučeniny vzorce X. Pro účely této reakce zahrnují vhodná acylační činidla acylhalidy, jako je acetylchlorid, halidy sulfonových kyselin, reaktivní anhydridy, jako je anhydrid kyseliny trichloroctové, anhydrid kyseliny fosforečné, anhydrid sulfonové kyseliny a podobné prostředky schopné poskytnout produkt Pummererova přesmyku.

Způsoby dobře známými v oboru se elektrofilní činidlo substituují odstupující skupinou, jako je atom halogenu, sulfatová skupina, sulfonátová skupina či podobně. K síře na benzo[f]chinolinovém kruhu se poté připojí elektrofilní činidlo. Preferovaným elektrofilním činidlem je 2-chlor-4-ethylbenzothiazol a toto činidlo se připojuje ke sloučenině vzorce X s obdržením (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu.

Přednostně se používá katalyzátor, například tetrabutylamonium-hydrogensulfat pro usměrnění spojení tri-

fluoracetyloxymethylensulfidu s elektrofilním činidlem. Bylo zjištěno, že natrium-borohydrid indukují redukci trifluoracetyloxymethylensulfidové sloučeniny. Formaldehyd se též vytváří in situ, což je nepřijatelné z hlediska životního prostředí a farmaceutického použití. Způsob, který se zde popisuje, snižuje množství formaldehydu, neboť ten se přeměňuje na methanol. Podle tohoto způsobu se rovněž snižuje množství disulfidů vytvářených vzdušnou oxidací in situ. Tento krok tohoto způsobu umožňuje plnější využití výchozích materiálů a není třeba rigorózně vylučovat přítomnost kyslíku či nečistot podporujících oxidaci. Přidání báze ke směsi není podstatné pro napomáhání připojování. Avšak rozklad borohydridu se zpomalí a relativní rychlost spojování se zvýší přidáním báze.

Příklady provedení vynálezu

Následující přípravy dále ilustrují způsob podle tohoto vynálezu. Tyto přípravy nemají omezovat předmět tohoto vynálezu v žádném směru a neměly by se uvažovat tímto způsobem.

Pokud se neuvádí jinak, obdrží se výchozí materiály od komerčních dodavatelů a používají se bez dalšího čištění. Toluén, dimethylformamid a methylenchlorid se ukládají nad molekulárními sítěmi 0,4 nm. Tetrahydrofuran se odstraňuje od natrium-benzofenonketylu destilací. Reakce s použitím organokovových činidel se provádějí pod atmosférou dusíku. Reakce se sledují vysokotlakou kapalinovou chromatografií za podmínek popsaných níže. Chromatografie na tenké vrstvě se provádí s použitím Merckových desek na Silikagelu 60 s fluorescenčním indikátorem (F_{254}). Spektra NMR ^1H a ^{13}C se zaznamenávají na spektrofotometru General Electric QE nebo

Bruker 300 MHz při teplotě okolí s použitím CDCl_3 jako rozpouštědla, pokud se neuvádí jinak. Chemické posuny NMR se zaznamenávají v ppm s rozpouštědlem jako vnitřním standardem na stupnici δ a hodnoty J jsou v jednotkách Hz. Analýzy infračervených, ultrafialových a hmotnostních spekter se provádějí ve fyzikálně chemické laboratoři Eli Lilly. Podmínky vysokotlaké kapalinové chromatografie: čerpadlo Hitachi model L-6200A Intelligent Pump s chromatografickým integrátorem D-2500, sloupec Zorbax RX C-18 25 cm, směs acetonitril/voda 60:40, 1,0 ml/min, 275 nm, nástřik 10 μl . Podmínky plynové chromatografie (GC): HP 5890A GC se sloupcem DB1 0,25 μm x 25 m, teplota nástřiku 300 $^\circ\text{C}$, detekce při 300 $^\circ\text{C}$ (FID), sloupec při teplotě 5 $^\circ\text{C}$ (5 min), 18 ml/min do 250 $^\circ\text{C}$ poté při 250 $^\circ\text{C}$ po dobu 20 min. Termíny "NMR", "hm.spektr.", "IČ" a/nebo "pl. chrom." znamenají, že spektrum produktu bylo analyzováno a bylo konzistentní s žádanou strukturou.

Příprava 1

(6-Brom-2-tetralon)propylenketal

1,3-Bis-trimethylsilyloxypropandiol (38,5 g, 175 mmol) připravený z 1,3-propandiolu, triethylaminu a chlor-trimethylsilanu v tetrahydrofuranu se pomalu přidává do míchaného roztoku trimethylsilyltrifluormethansulfonátu (0,5 ml, 2,6 mmol) v methylenchloridu (100 ml, -70 $^\circ\text{C}$) při udržování reakční teploty mezi -70 $^\circ\text{C}$ a -60 $^\circ\text{C}$. Roztok se míchá po dobu 10 min při teplotě -70 $^\circ\text{C}$. Roztok 6-brom-2-tetralonu (35,5 g, 158 mmol) v methylenchloridu (100 ml) se přidává pomalu v průběhu 10 min. Výsledná reakční směs se ponechá pomalu ohřát na 15 $^\circ\text{C}$ v průběhu 15 h a po této době chromatografie na tenké vrstvě (směs diethyl-

ether:hexan 55:45) a vysokotlaká kapalinová chromatografie vykazují úplnou spotřebu výchozího tetralonu. Reakce se ukončí přidavkem nasyceného hydrogenuhlíčitanu sodného (200 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (50 ml). Spojené methylenchloridové roztoky se promyjí roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením zlatě zbarveného zbytku. Ten se zfiltruje vrstvou silikagelu o hmotnosti 300 g a eluuje směsí hexan/ethylacetat 3:1. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a produkt se rekrystaluje z hexanu s obdržením 33,5 g (výtěžek 75 %) (6-brom-2-tetralon)propylenketalu ve formě bílých krystalů (NMR, hm. spektr.).

Výpočet pro $C_{13}H_{15}O_2Br$ (%): C 55,14, H 5,34. Nalezeno (%): C 55,05, H 5,52.

Příprava 2

(6-Methylthio-2-tetralon)propylenketal

K míchanému roztoku (6-brom-2-tetralon)propylenketalu (0,511 g, 1,81 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml, $-75^{\circ}C$) se po kapkách přidává 2,5 M roztok n-butyllithia (0,76 ml, 1,90 mmol) při udržování teploty mezi $-73^{\circ}C$ a $-70^{\circ}C$. Výsledný roztok se míchá při $-70^{\circ}C$ po dobu 15 min nebo tak dlouho, až chromatografie na tenké vrstvě neprokáže žádný výchozí materiál (směs hexan/ethylacetat 70:30) při ukončení reakce v alikvótu benzaldehydem. Po 15 min se po kapkách přidává dimethylsulfid (0,18 ml, 2,00 mmol) při teplotě $-75^{\circ}C$. Po míchání při teplotě $75^{\circ}C$ po dobu 20 min se reakční směs zředí ethylacetatem (25 ml) a reakce se ukončí přidavkem nasyceného roztoku chloridu amonného (10 ml). Organická vrstva se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného (10 ml),

vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří při sníženém tlaku s obdržením žluté olejovité kapaliny. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (50 g), eluuje směsí hexan/ethylacetat 3:1 s obdržením 0.39 g (87 %) (6-methylthio-2-tetralon)propylenketalu ve formě čiré viskózní olejovité kapaliny (IČ, NMR, hm. spektr.).

Výpočet pro $C_{14}H_{18}O_{25}$ (%): C 67,17, H 7,25. Nalezeno (%): C 67,04, H 7,20.

Příprava 3

6-Methylthio-2-tetralon

Roztok (6-methylthio-2-tetralon)propylenketalu (29,7 g, 118 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) se zpracuje 6N roztokem kyseliny chlorovodíkové (9 ml, 54 mmol) a míchá se při teplotě místnosti po dobu 3 h nebo tak dlouho, až chromatografie na tenké vrstvě (směs methylenchlorid/hexan 80:20) ukazuje úplnou spotřebu výchozího materiálu. Reakční směs se zředí ethylacetatem (60 ml) a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (110 ml). Organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetatem (30 ml). Spojené organické roztoky se třepou s roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem sodným a odpaří při sníženém tlaku s obdržením bělavé tuhé látky. Surový produkt se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (400 g) a eluuje směsí hexan/ethylacetat 5:1 s obdržením 19,5 g (85 %) 6-methylthio-2-tetralonu ve formě bílé tuhé látky (IČ, NMR, hm. spektr.).

Výpočet pro $C_{11}H_{12}OS$ (%): C 68,71, H 6,29. Nalezeno (%): C 68,60, H 6,31.

Příprava 4

6-Methylthio-2-tetralon

Roztok kyseliny 4-methylthiofenyloctové (10 g, 54,8 mmol) a dimethylformamidu (0,1 g, 1,37 mmol) v methylenchloridu (50 ml) při 35 °C se zpracuje thionylchloridem (4,4 ml, 60,25 mmol). Roztok se udržuje při teplotě 35 °C po dobu 30 min a poté se rozpouštědlo odstraní destilací při sníženém tlaku a nahradí čerstvým methylenchloridem (50 ml). Roztok chloridu kyseliny a ethylen (4,6 g, 164 mmol) se přidávají současně v průběhu 25 min k míchané směsi bromidu hlinitého (36,5 g, 137 mmol) v methylenchloridu (450 ml) při -15 až -10 °C. Výsledná reakční směs se míchá po dobu 2,5 h při -10 až 0 °C. Pomalu se přidává voda (200 ml) (při teplotě ≤ 25 °C) a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje postupně 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením tmavě zbarvené olejovité kapaliny. Olejovitá kapalina se rozpustí v alkoholu 3A (12 ml) a zpracuje roztokem bisulfitu sodného (22,8 g) ve vodě (40 ml) a alkoholu 3A (12 ml). Po 30 min při teplotě 20 °C a po 1 h při teplotě 0 °C se vysrážený bisulfidový adiční komplex zfiltruje, promyje chladným alkoholem 3A (15 ml) a poté etherem (50 ml). Odfiltrovaná tuhá látka se přidá ke směsi etheru (100 ml) a uhličitanu draselného (22,7 g, 164 mmol), rozpustí se ve vodě (75 ml) a míchá se energicky při 22 °C do úplného rozpuštění tuhé látky. Organická vrstva se oddělí, promyje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (100 ml), poté vodou (200 ml), vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku s obdržením 5,8 g (48 %) 6-methylthio-2-tetralonu ve formě béžové tuhé látky (čistota zjištěná vy-

sokotlakou kapalinovou chromatografií: 88 %).

Příprava 5

(+)-(4aR)-(10bR)-8-Methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-
-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

Roztok 6-methylthio-2-tetralonu (1 g, 5,2 mmol, 1 ekvivalent) v suchém toluenu (18 ml) se zpracuje (R)-(+)-fenethylaminem (0,72 ml, 5,7 mmol, 1,1 ekvivalentu) a p-TsOH (6 mg). Roztok se zbaví plynu 3x v mírném vakuu/dusíku a udržuje se pozitivní tlak dusíku. Roztok se vaří pod zpětným chladičem za podmínek podle Deana-Starka pro odstranění vody. Postup vytváření iminu se sleduje pomocí nukleární magnetické resonance. Po 2,5 h varu pod zpětným chladičem by neměl být pomocí ^1H NMR detekován žádný výchozí keton. Toluén se oddestiluje v mírném vakuu a pod dusíkem a je třeba věnovat péči tomu, aby se směs nevystavila účinkům vzduchu. Přidá se suchý tetrahydrofuran (14 ml) pro obdržení světle purpurového roztoku, který se udržuje při teplotě $-70\text{ }^\circ\text{C}$ pod atmosférou dusíku. Generuje se lithium-diisopropylamid přidáváním po kapkách roztoku 2,5 M n-butyllithia v hexanu (2,4 ml, 6,0 mmol, 1,15 ekvivalentu) k roztoku diisopropylaminu (0,78 ml, 6,0 mmol, 1,15 ekvivalentu) v tetrahydrofuranu (19 ml) při teplotě $45\text{ }^\circ\text{C}$ pod atmosférou dusíku. Teplota se v průběhu přidávání udržuje mezi $-45\text{ }^\circ\text{C}$ a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. Po skončení přidávání se roztok míchá po dobu 10 min při teplotě $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Při ochlazení roztoku lithium-diisopropylamidu na $-75\text{ }^\circ\text{C}$ se přidává po kapkách v průběhu 15 min roztok iminu kanylou v průběhu 15 min s udržováním teploty mezi $-70\text{ }^\circ\text{C}$ a $-75\text{ }^\circ\text{C}$. Výsledný žlutooranžový roztok se ponechá ohřát na $-20\text{ }^\circ\text{C}$ v průběhu 20 min a poté se znovu ochladí na $-75\text{ }^\circ\text{C}$. Jodmethan (0,36 ml, 5,8

mmol, 1,15 ekvivalentů) se přidá při teplotách mezi $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$. Roztok se ohřeje (pomocí acetonové lázně) v průběhu 15 min na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Při opětovném ochlazení na $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidává kyselina methansulfonová (0,43 ml, 6,6 mmol, 1,3 ekvivalentů) při teplotách mezi $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 5 min při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ vzniká šedá heterogenní směs. Tato směs se opět ochladí na $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rychle se přidá 1,125 M tetrahydrofuranový roztok anhydridu kyseliny akrylové (11 ml, 12,5 mmol, 2,4 ekvivalentů). Směs se udržuje v chladicí lázni po dobu 15 h a v průběhu této doby se ohřeje na $13\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ponechá ohřát na $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se voda (2 ml) a směs se míchá při zahřívání na teplotu místnosti. Roztok se zředí diethyletherem (50 ml) a promyje postupně 1N roztokem hydroxidu sodného (20 ml), 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové (20 ml), vodou (20 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (40 ml) a roztokem chloridu sodného (20 ml). Roztok se vysuší síranem sodným, odpaří a podrobí mžikové chromatografii na silikagelu (120 g), elucí směsí hexan/ethylacetat (70:30) se obdrží 1,3 g (výtěžek 69 %)

(+)-(10bR)-4-(2-(R)-fenethyl)-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (NMR). Směs triethylsilanu (12 ml, 75 mmol) a kyseliny trifluoroctové (14,5 ml, 188 mmol) předchlazená na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se pod atmosférou dusíku přidává k (+)-(10bR)-4-(2-(R)-fenethyl)-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (2,76 g, 7,6 mmol) předchlazenému v lázni na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá po dobu 15 h a v průběhu této doby se ohřeje na $13\text{ }^{\circ}\text{C}$. Chromatografie na tenké vrstvě (směs hexan/ethylacetat 70:30) a vysokotlaká kapalinová chromatografie ukazuje úplné vymizení (+)-(10bR)-4-(2-(R)-fenethyl)-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a výskyt nového produktu indikujícího úplnou redukci dvojné vazby. Směs se poté vaří pod zpětným chladi-

čem po dobu 2 h pro odstranění chirálního prostředku. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme methylenchloridem (50 ml) a promyje dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (35 ml) a chloridu sodného (50 ml). Vysušený síran sodný a odpařený surový produkt se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu (100 g) elucí nejprve směsí hexan/ethylacetat 3:1 pro odstranění triethylsilanu a poté 14% methanolem v methylenchloridu s 1% kyselinou octovou s obdržením pěnivé tuhé látky. Rekrytalizace z horkého ethylacetatu poskytuje 1,6 g (82 %) (+)-(4aR)-(10bR)-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (92 % ee, IČ, NMR, hm. spektr.).

Výpočet pro $C_{15}H_{19}NOS$ (%): C 68,93, H 7,33. Nalezeno (%): C 69,05, H 7,44.

Příprava 6

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

(+)-(4aR)-(10bR)-8-Methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on (0,423 g, 1,62 mmol, 1,0 ekvivalent) se zpracuje kalium-terc.but-oxidem (1,86 ml ve formě 1,0 M roztoku v tetrahydrofuranu, 1,15 ekvivalentů) v dimethylformamidu (1,6 ml) při zhruba 0 °C. Po míchání po dobu 5 min se přidá methyljodid (0,116 ml, 1,15 ekvivalentů) a směs se dále míchá po dobu 2 h při teplotě 0 °C. Poté se směs zpracuje zhruba 100 mg kyseliny octové a rozpouštědla se odstraní v proudu dusíku. Tuhá látka se rozpustí zhruba v 50 ml methylenchloridu a promyje

dvakrát vodou. Extrakty se vysuší (molekulární síta 0,4 nm) a zfiltrují silikagelem (2 g, promytým ethylacetatem obsahujícím 2 % methanolu). Tuhá látka po odpaření methylenchloridových extraktů se dělí chromatograficky na silikagelu směsí methylenchlorid, ethylacetat a methanol (50:50:1) jako elučním činidlem (pl. chrom.).

Příprava 7

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolín-3-on

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolín-3-on (20,0 g, 64,9 mmol, ve 150 ml tetrahydrofuranu) se přidá k čerstvě připravenému roztoku lithium-diisopropylamidu v 500 ml tetrahydrofuranu při -20 °C. Po 90 min stání v ledové lázni se výsledný amidový-enolatový roztok ochladí na -70 °C a přidává se kanylou po dobu 10 min k čerstvě připravenému míchanému roztoku n-butyllithia (60,0 ml = 2,54 M roztok v hexanu, 152 mmol, 2,34 ekvivalentů) při -72 až -75 °C v 300 ml tetrahydrofuranu. Homogenní roztok se míchá při zhruba -75 °C po dobu 45 min a reakce se ukončí dimethyldisulfidem (11,0 ml, 123 mmol, 1,9 ekvivalentů) zhruba při -75 °C. Po 30 min při -75 °C se směs zpracuje kyselinou octovou (18 ml) a všechny těkavé složky se odstraní ve vakuu. Výsledná tuhá látka se zpracuje 300 ml směsí heptan-voda (1:1, objemový poměr) a pH se upraví na 3 1N roztokem hydrogensulfátu. Dvojfázová směs se filtruje a koláč se promyje 1% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml) a vodou (200 ml). Získaný materiál se vysuší při 50 °C ve vakuu s obdržením (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-okta-hydrobenzo-

[f]chinolin-3-onu (IČ, NMR, hm. spektr.)

Výpočet pro $C_{16}H_{21}NOS$ (%): C 69,77, H 7,69, N 5,09.
Nalezeno (%): C 69,70, H 7,62, N 5,06.

Příprava 8

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-methylthio-10b-methyl-
-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

Chlorid lithný (1,80 g, 2,46 mmol, 10 ekvivalentů) se rychle zváží a umístí do baňky o obsahu 500 ml vybavené mechanickým mícháním, nálevkou pro přidávání s vyrovnáváním tlaku, termočlánkem, vstřikovací přepážkou a vstupem dusíku. Přidá se (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-
-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on (13,09 g, 2,46 mmol, 1,0 ekvivalent) a 100 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se míchá do rozpuštění (10 až 15 min). Poté se přidá 46,71 ml lithium-hexamethyldisilazidu $[LiN(TMS)_2]$, 46,71 mmol, 1,1 ekvivalentů v tetrahydrofuranu injekční stříkačkou v průběhu 10 min. Výsledný čirý žlutý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 h. Po kapkách se přidává methyllithium (1,4 M roztok v diethyletheru, 33,36 ml, 46,71 mmol, 1,1 ekvivalentů) injekční stříkačkou v průběhu 50 min. Pozoruje se vyvíjení plynu a reakce je exotermní od 23 do 26, stupňů. Exotermní reakce se kontroluje standardními způsoby. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 45 min a poté se ochladí na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Injekční stříkačkou se přidává n-butyllithium (1,6 M roztok v hexanu, 29,2 ml, 46,71 mmol, 1,1 ekvivalentů) v průběhu 25 min a teplota reakční směsi se přitom udržuje na $-71/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Žlutý roztok se udržuje při -70 ° a míchá se po dobu 35 min. Vysokotlaká kapalinová chromatografie ukazuje téměř úplné vytvoření di-

aniontu po 15 min. Dimethylsulfid (4,00 g, 42,46 mmol, 1,0 ekvivalentů) se rozpustí ve 25 ml tetrahydrofuranu a přidává se v průběhu 50 min. Směs se míchá po dobu 30 min (-70 °C). Vysokotlaká kapalinová chromatografie ukazuje ukončení reakce po 10 min. Do směsi se přidá 1N roztok kyseliny chlorovodíkové (100 ml, -70 °C). Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a vodná vrstva se extrahuje 200 ml methyl-terc.butyletheru. Organické vrstvy se spojí a promyjí 50 ml roztoku chloridu sodného. Organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a zfiltrují a odpaří na zařízení rotavapTM 35 °C a "house-vac". Při zmenšování objemu se vytváří bílá tuhá látka. Organické vrstvy se odpaří z 550 ml na zhruba 30 až 40 ml bílé suspenze. Tato suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu několika h s následnou filtrací s malými podíly methyl-terc.butyletheru až do obdržení bezbarvých filtrátů z promývacích podílů. Bílá tuhá látka se vysuší a poskytuje 7,73 g (66 %) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu.

Příprava 9

(+)-(4aR)-(10bR)-4-Methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

Roztok kyseliny m-chlorperoxybenzoové (zhruba 56%, 6,32 g ve formě roztoku v methylenchloridu) se přidá ke směsi (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (5,50 g ve 110 ml methylenchloridu) a vodného hydrogenuhlitanu sodného (9,4 g ve 110 ml vody) při 0 až 1 °C zhruba v průběhu 1 h. Po 8 h se vrstvy oddělí a organické extrakty se promyjí dvakrát vodným 1% roztokem hydrogenuhlitanu sodného,

vysuší (molekulární síta 0,4 nm) a odpaří na celkovou hmotnost 5,90 g. Podíl (2,91 g) tohoto nečištěného sulfoxidu v 10 ml toluenu- d_8 se zpracuje 2,20 ml anhydridu kyseliny trifluorooctové při 5 až 10 °C. Po 30 min analýza 1H NMR alikvótu 0,50 ml nevykazuje přítomnost žádného výchozího sulfoxidu (singlet $ArSOCH_3$ je nepřítomen při $\delta = 2,25$ ppm) a vykazuje exkluzivní tvorbu Pummererova produktu (singlet $ArSCH_2OCOCF_3$ při $\delta = 5,31$ ppm). Reakční směs se vystaví vakuu (0,66 až 1,33 kPa) po dobu 30 min, a poté se obsahy přidají k míchané směsi (pod atmosférou dusíku) vody (20 ml), tetra-n-butylamonium-hydrogensulfátu (0,1 g) a 7,1 ml borohydridu rozpustného ve vodě (12 hmotnostních procent natrium-borohydridu ve 14 N roztoku hydroxidu sodného) při 5 až 10 °C v průběhu 20 min. Po dalších 20 min se přidá 2-chlor-4-ethylbenzothiazol (3,00 g s dalšími 9,5 ml toluenu- d_8) a další podíl tetra-n-butylamonium-hydrogensulfátu (0,50 g). Reakční směs se míchá při 37 až 39 °C a během tohoto míchání se odeberou 4 podíly po 0,25 ml pro přímý rozbor 1H NMR a vysokotlakou kapalinovou chromatografií pro analýzu konverze a distribuce produktu. Po 26 h se nejvrchnější vrstva [toluen obsahující (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on a přebytek 2-chlor-4-ethylbenzothiazolu] oddělí z této třífázové směsi a zředí 25 ml methylenchloridu. Tato organická vrstva se promyje vodným 1 N roztokem kyseliny sírové, vodným 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší molekulárními síty 0,4 nm a odpaří ve vakuu na 5,24 g. Výsledná tuhá látka se zpracuje horkým methyl-terc.butyletherem (30 ml) a poté se odpaří ve vakuu na 20 ml a ochladí na 0 °C. Směs se zfiltruje a bílá tuhá látka se odpaří s obdržením 2,92 g (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-

chinolin-3-onu (IČ, NMR, hm. spektr.).

Výpočet pro $C_{24}H_{26}N_2OS_2$ (%): C 67,93, H 6,16, N 6,83, S 15,08. Nalezeno (%): C 68,21, H 6,20, N 6,63, S 15,17.

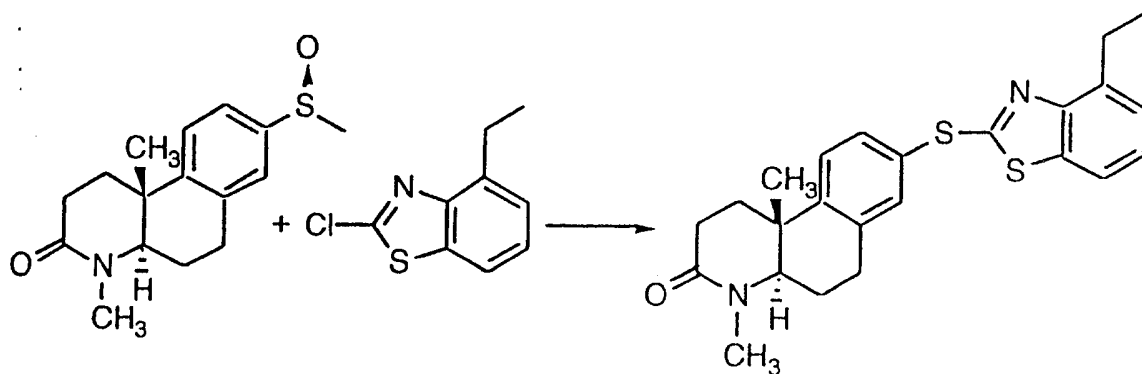
Příprava 10

(+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

Roztok kyseliny m-chlorperoxybenzoové (35,2 mmol ve 100 ml methylenchloridu) se přidává k (+)-(4aR)-(10bR)-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (10,0 g, 98% čistota na základě rozboru pomocí vážených standardů, 35,6 mmol) v dvojfázové směsi methylenchloridu (200 ml) a vodného hydrogenuhličitanu sodného (8,90 g v 89 ml vody) při -2 až 0 °C v průběhu 1 h. Vrstvy se oddělí a methylenchloridové vrstvy se promyjí jednou metabisulfitem sodným (1,00 g ve 25 ml) a třikrát hydrogenuhličitanem sodným (1,00 g ve 100 ml). Vysušený extrakt methylenchloridu (molekulární síta 0,4 nm) se odpaří zhruba na 20 ml a zředí 100 ml toluenu. Poté se směs odpaří ve vakuu při 30 až 35 °C. Tento krok se opakuje dvakrát s čerstvým toluenem (každý podíl 100 ml) a poté se sulfoxid (obvykle krystalický) zředí toluenem (100 ml). Poté se směs zpracuje anhydridem kyseliny trifluoroctové (7,30 ml) působením po dobu 10 min při 0 až 10 °C. Po 30 min při teplotě 0 °C se tento roztok podrobí vakuu (<1,33 kPa po dobu 30 min) a přidává se v průběhu 30 min ke směsi zbavené plynu (dusík) uhličitanu draselného (41 g), natrium-borohydridu (2,88 g), tetra-n-butylamonium-hydrogensulfatu (2,00 g) a 2-chlor-4-ethylbenzothiazolu (8,20 g při čistotě 96,5 % rozpuštěného v 5 ml toluenu) a vody (87 ml) při 0 až 5 °C.

Toluenová vrstva se oddělí (za tepla) a promyje 3 podíly vody po 100 ml. Toluenová vrstva se zředí 125 ml ethylacetatu a poté se promyje postupně 3 podíly 0,25 N roztoku kyseliny chlorovodíkové po 200 ml, 100 ml 1% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší (10 g molekulárních sít 0,4 nm), odpaří na celkový objem 25 ml a zpracuje 100 ml methyl-terc.butyletheru (var pod zpětným chladičem po dobu 30 min, poté ponechání při 0 °C po dobu 1 h) s obdržením (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu.

Příprava 11



IX

(IX)

(+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

Suchý sulfoxid IX (96% čistota podle plynové chroma-

tografie, 8,90 g, 29,4 mmol s opravou) ve formě suspenze v toluenu (89 ml) se po kapkách zpracuje anhydridem kyseliny trifluorooctové (5,2 ml) při teplotě 0 až 5 °C v průběhu 20 min (dojde k rozpuštění). Po 30 min se roztok přidá do směsi uhličitanu draselného (32 g), vody (45 ml), tetrabutylamonium-hydrogensulfátu (2,25 g), natrium-borohydridu (1,0 g), 2-chlor-4-ethylbenzothiazolu (7,07 g, čistota zhruba 96,5 % podle plynové chromatografie) a toluenu (10 ml) při teplotě zhruba 5 až 15 °C v průběhu 30 min. Dvojfázová směs se poté míchá po dobu 20 h při 43 °C a poté se malé množství tuhé látky z reakční směsi odfiltruje. Teplá toluenová vrstva se promyje jednou 400 ml vody (45 °C) a poté se odpaří ve vakuu s obdržením 13,86 g bílé tuhé látky obsahující hlavně (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on a 2-chlor-4-ethylbenzothiazol. 13,0 g této směsi se zpracuje methyl-terc.butyletherem (50 ml při varu pod zpětným chladičem a poté ponechání při 0 °C po dobu 2 h) s obdržením 11,05 g (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (IČ, NMR, hm. spektr.).

Výpočet (%): C 68,21, H 6,20, N = 6,63. Nalezeno (%): C 68,29, H 6,15, N 6,67.

Příprava 12

(+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on

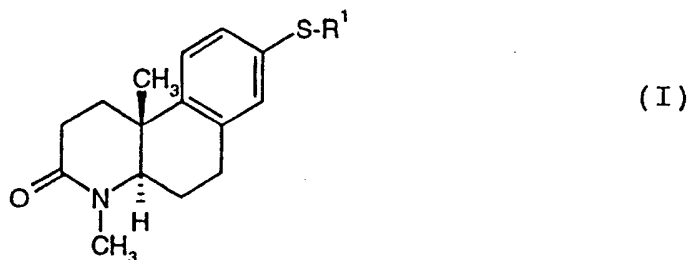
Kyselina m-chlorperoxybenzoová (zhruba 92 g, zhruba 50% v 1,0 litru methylenchloridu) se přidá při teplotě 0 °C

k roztoku (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu (79,5 g, 92,9%, 0,269 molů) v methylenchloridu (2,2 litry). Průběh reakce se sleduje vysokotlakou kapalinovou chromatografií (240 nm) ohledně oxidace (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-methylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu na hladinu nižší než 0,3 % podle plochy. Organický roztok se míchá s roztokem bisulfitu sodného (75 g v 1 litru deionizované vody). Organická vrstva se oddělí a promyje 6% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (3 x 1 litr). Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří. K meziprojektu sulfoxidu se přidá toluen (1 litr) a tento roztok se odpaří ve vakuu. To se opakuje dvakrát s čerstvým toluenem (každý podíl 1,1 litru) a poté se sulfoxid rozpustí v 1,1 litru toluenu a ochladí v ledové lázni. Anhydrid kyseliny trifluorooctové (51 ml) se přidává k sulfoxidu po kapkách při teplotě 0 °C v průběhu 15 min. Po 30 min míchání při 0 °C se Pummererův produkt ($\text{ArSCH}_2\text{OCOCF}_3$) přidává kanylou k dobře míchané směsi deionizované vody (414 ml), uhlčitanu draselného (319 g), natrium-borohydridu (15,2 g), 2-chlor-4-ethylbenzothiazolu (65,7 g, čistota zhruba 96,5 %), tetrabutylamonium-hydrogensulfatu (21,6 g) a toluenu (170 ml) při teplotě 10 °C. Reakční směs se pomalu ohřívá na 42 °C při sledování průběhu vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Po 18 h se přidá další objem toluenu (1,0 litru) a toluenové vrstvy se promyjí deionizovanou vodou (3 podíly po 1 litru, 45 °C). K organické vrstvě se přidá ethylacetat (1 litr), poté se organická vrstva promyje 0,25 M roztokem kyseliny chlorovodíkové (3 podíly po 1 litru), 1 N roztokem kyseliny sírové (3 podíly po 1 litru), 6% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (1,5 litru) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 litry). Organické vrstvy se vysuší molekulárními síty 0,4 nm (500 g) a poté se odpaří. Přidá se methyl-

-terc.butylether (400 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem. Po 30 min míchání při refluxu se směs ochladí na 5 °C. Suspenze se zfiltruje a promyje methyl-terc.butyletherem (100 ml). Roztok se zfiltruje a produkt se vysuší při 50 °C zhruba v průběhu 18 h s poskytnutím 90,1 g (80 %)
(+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

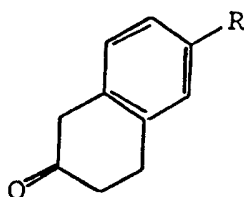
R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzoisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu,



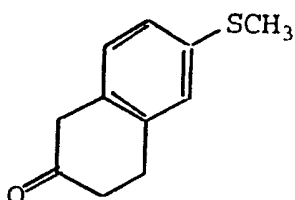
2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu,
4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo
8-purinovou skupinu,

kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxyskupina, C_1 - C_4 alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1 - C_3 alkoxyskupina, nitroskupina, C_1 - C_3 alkylthioskupina, C_1 - C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1 - C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1 - C_3 alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1 - C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di-(C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl nebo C_4 - C_8 cykloalkyl-alkyl)aminoskupina, (mono- C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxyskupina, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2 - C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1 - C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1 - C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_1 - C_3 alkyl)aminokarbonylová skupina, halo-(C_1 - C_6 alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1 - C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di-(C_1 - C_3 alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1 - C_3 alkylová skupina), (halo, C_1 - C_6 alkyl nebo C_1 - C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)-(C_1 - C_3 alkylová skupina), benzoylová skupina nebo amino, C_1 - C_3 alkylamino nebo di[(C_1 - C_3 alkyl)amino]-(C_1 - C_3 alkylová skupina), v y z n a č u j í c í s e t í m, že se keton vzorce

09.09.99

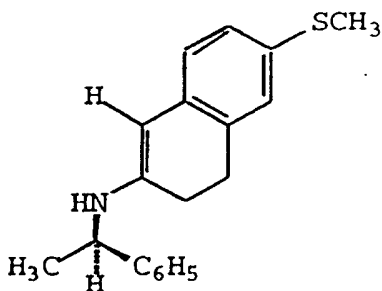


ve kterém R je atom halogenu, převede na chráněný ketal, chráněný ketal reaguje s reaktivní alkylolithiovou sloučeninou a činidlem pro přenos síry s obdržením S-methylované ketalové sloučeniny, S-methylovaný ketal se zbaví chránicí skupiny s obdržením methyl-thiotetralonové sloučeniny obecného vzorce II



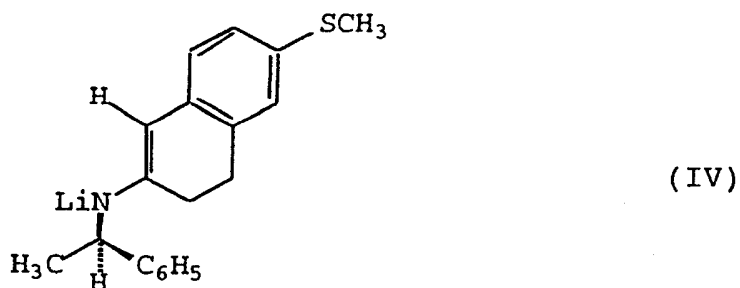
(II)

tato sloučenina vzorce II reaguje s (R)-(+)-fenethylaminem s obdržením sloučeniny vzorce III

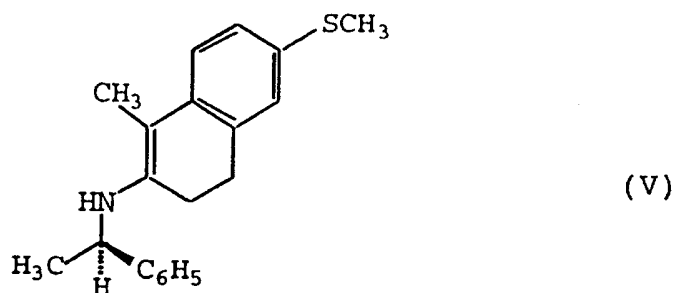


(III)

sloučenina vzorce III reaguje se silnou lithiovou bází s
obdržením lithioenaminové sloučeniny vzorce IV

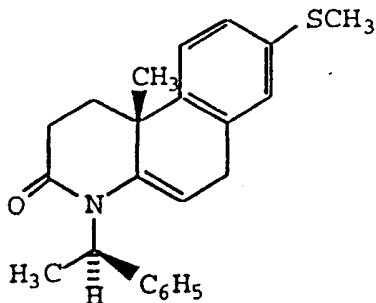


výsledný lithioenamin vzorce IV reaguje s poskytnutím
sloučeniny vzorce V



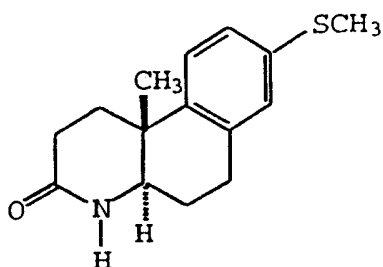
sloučenina vzorce V reaguje s acylhalidem nebo anhydridem
kyseliny akrylové za vzniku sloučeniny vzorce VI

09.09.99



(VI)

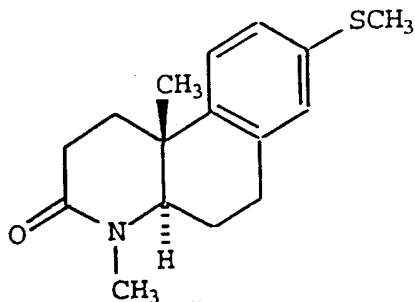
reakce se ukončí přidavkem báze a zbytek obsahující sloučeninu vzorce VI se smísí s příslušným silanem a kyselinou trifluoroctovou bez přítomnosti rozpouštědla pro přípravu sloučeniny vzorce VII



(VII)

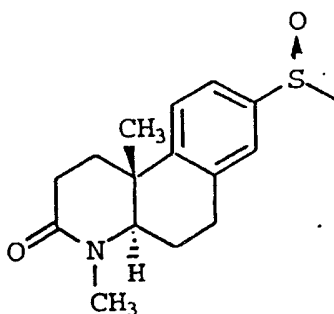
sloučenina vzorce VII reaguje s methylhalidem v reakční směsi obsahující organické rozpouštědlo a silnou bázi s obdržením arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce VIII

09.09.99



(VIII)

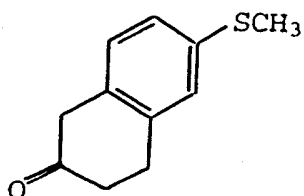
sloučenina vzorce VIII se oxidaže na sulfoxidovou sloučeninu vzorce IX



(IX)

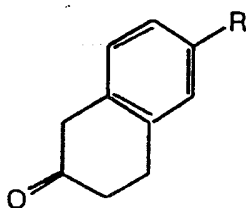
sulfoxidová sloučenina vzorce IX reaguje s acylačním prostředkem s poskytnutím produktu Pummererova přesmyku, produkt Pummererova přesmyku reaguje s elektrofilním prostředkem zvoleným ze skupiny obsahující $A-R^1$, kde A je odstupující skupina, za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního činidla a báze se vznikem sloučeniny vzorce I.

2. Způsob přípravy sloučeniny vzorce II



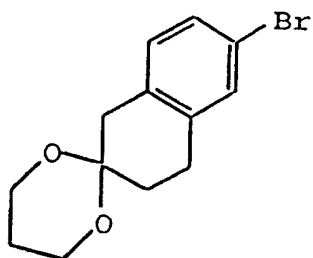
(II)

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se keton obecného vzorce

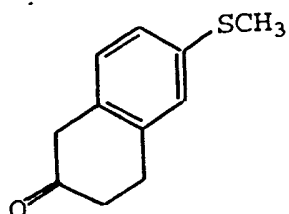


ve kterém R je atom halogenu,
převeďte na chráněný ketal, chráněný ketal reaguje s reaktivní alkyllithiovou sloučeninou a prostředkem pro přenos síry s obdržením S-methylované ketalové sloučeniny
a S-methylovaná ketalová sloučenina se zbaví chránicí skupiny s obdržením methylthiotetralonové sloučeniny vzorce II.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředkem pro přenos síry je dimethyldisulfid a chráněný ketal je

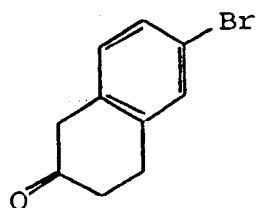


4. Způsob přípravy sloučeniny vzorce II



(II)

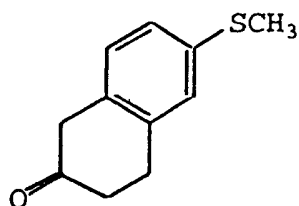
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce



reaguje s lithium-diisopropylamidem, n-butyllithiem a dimethyldisulfidem.

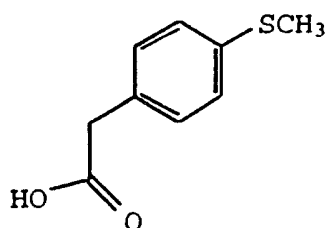
5. Způsob přípravy sloučeniny vzorce II

09.09.99



(II)

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina
vzorce XI



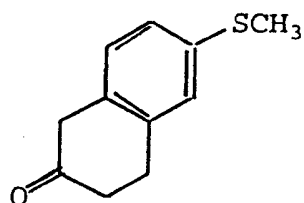
(XI)

převeďte na halid kyseliny a tento halid kyseliny reaguje
s některou Lewisovou kyselinou a ethylenem s obdržáním slou-
čeniny vzorce II.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že se používá methylenchlorid, thionylchlorid
a katalytické množství dimethylformamidu pro obdržení halidu
kyseliny a použitou Lewisovou kyselinou je bromid hlinitý.

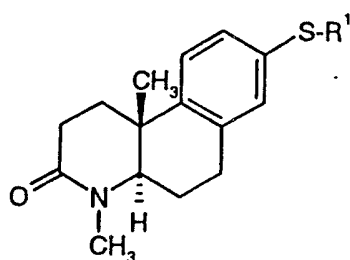
7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2, 3, 4, 5 nebo
6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina
vzorce II

09.09.99



(II)

převeďte na sloučeninu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

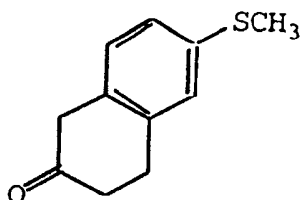
R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]-

thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzoimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]-isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridyllovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinyllovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu,

kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxyskupina C_1-C_4 alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3 alkoxykupina, nitroskupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di-(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxy, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1-C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_1-C_3 alkyl)aminokarbonylová skupina, halo-(C_1-C_6 alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di-(C_1-C_3 alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo

thio)-(C₁-C₃ alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C₁-C₃ alkylamino nebo di[(C₁-C₃ alkyl)amino]-(C₁-C₃ alkylová skupina).

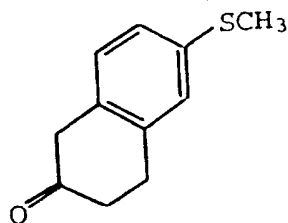
8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2, 3, 4, 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce II



(II)

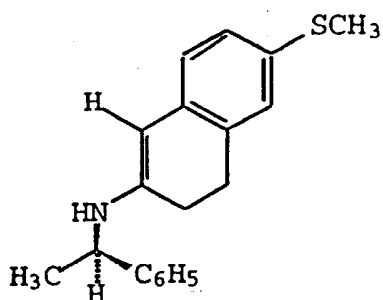
převeďte na (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzo-thiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on.

9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 2, 3, 4, 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce II



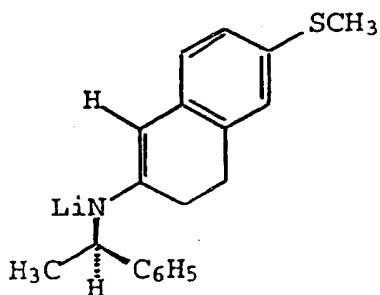
(II)

reaguje s (R)-(+)-fenethylaminem s poskytnutím sloučeniny
vzorce III



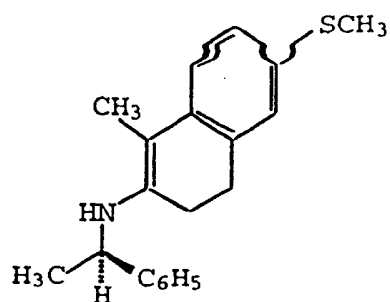
(III)

sloučenina vzorce III reaguje se silnou lithiovou bází s
poskytnutím lithioenaminové sloučeniny vzorce IV



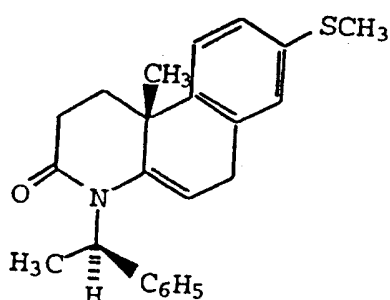
(IV)

výsledný lithioenaminu vzorce IV se methyluje na sloučeninu
vzorce V



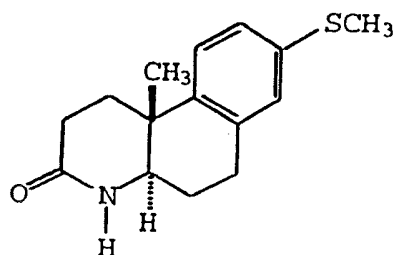
(V)

sloučenina vzorce V reaguje s acylhalidem nebo anhydridem kyseliny akrylové se vznikem sloučeniny vzorce VI



(VI)

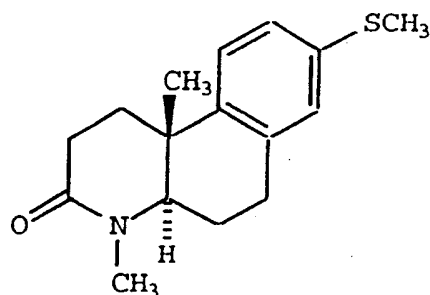
a reakce se ukončí bází a zbytek obsahující sloučeninu vzorce VI se spojí příslušným silanem a kyselinou trifluoroctovou v nepřítomnosti rozpouštědla pro přípravu sloučeniny vzorce VII



(VII)

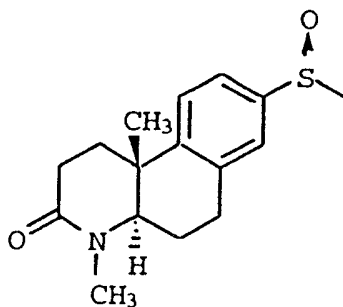
09.09.99

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že sloučenina vzorce VII reaguje s methylhali-
dem v reakční směsi obsahující organické rozpouštědlo a sil-
nou bázi s obdržením arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce
VIII



(VIII)

sloučenina vzorce VIII se oxидуje na sulfoxidovou sloučeninu
vzorce IX



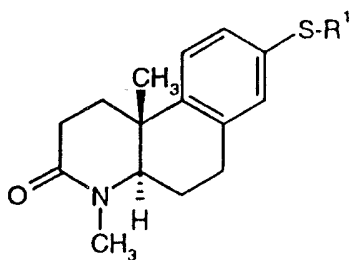
(IX)

sulfoxidová sloučenina vzorce IX reaguje s acylačním
čínidlem s obdržením produktu Pummererova přesmyku, produkt

Pummererova přesmyku reaguje s elektrofilním prostředkem zvoleným ze skupiny obsahující A-R¹, kde A je odstupující skupina a R¹ představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzoisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzoimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]-isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinylovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinylovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu,

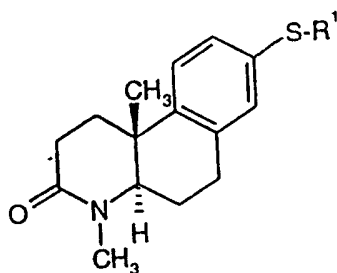
kde výše vyjmenované skupiny R¹ jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluor-methylová skupina, trifluorethoxyskupina, C₁-C₄ alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C₁-C₃ alkoxyskupina, nitroskupina, C₁-C₃ alkylthioskupina, C₁-C₆ alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C₁-C₃ alkylsulfinylová skupina, C₁-C₃ alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C₁-C₃ alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trife-

nylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}, \text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cykloalkyl}$ nebo $\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ cykloalkyl-alkyl})$ aminoskupina, (mono- $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}, \text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkoxy}$ nebo halo)-(fenyl, fenoxy, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), $\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alkanoylaminoskupina}$, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylová skupina})$, aminokarbonylová skupina, $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylaminokarbonylová skupina}$, di- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ aminokarbonylová skupina, halo- $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkanoylová skupina})$, aminosulfonylová skupina, $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylaminosulfonylová skupina}$, di- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ -aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylová skupina})$, (halo, $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}$ nebo $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkoxy})$ fenyl(oxy nebo thio)- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylová skupina})$, benzoylová skupina nebo [amino, $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylamino}$ nebo di $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$ amino]- $(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkylová skupina})$, za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního prostředku a báze se vznikem sloučeniny vzorce I



(I)

11. Způsob přípravy sloučeniny vzorce



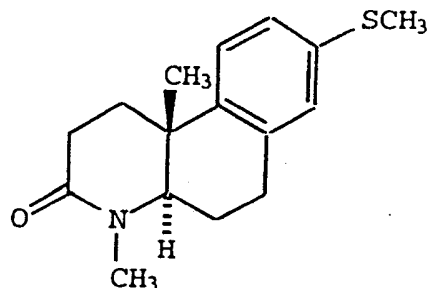
(I)

ve kterém

R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzoisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzoimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu,

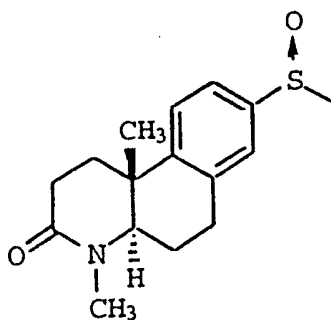
kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či sub-

stituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluor-
methylová skupina, trifluorethoxyskupina, C_1-C_4 alkylová
skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3
alkoxyskupina, nitroskupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_6
alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di- $(C_1-C_3$ alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkyl-alkyl)aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxyskupina, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino- $(C_1-C_3$ alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di- $(C_1-C_3$ alkyl)aminokarbonylová skupina, halo- $(C_1-C_6$ alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di- $(C_1-C_3$ alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)- $(C_1-C_3$ alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)- $(C_1-C_3$ alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di- $(C_1-C_3$ alkyl)amino]- $(C_1-C_3$ alkylová skupina, v y z n a č u j í c í s e t í m, že arylmethylsulfidová sloučenina vzorce VIII



(VIII)

se oxидуje na sulfoxidovou sloučeninu vzorce IX

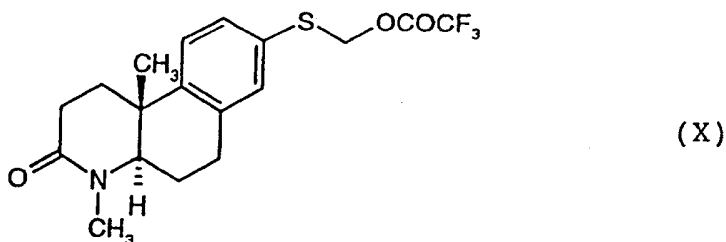


(IX)

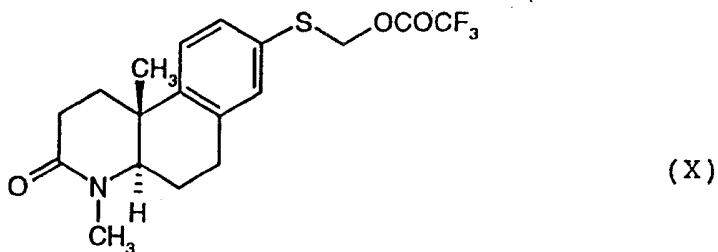
sulfoxidová sloučenina vzorce IX reaguje s acylačním činidlem s obdržením produktu Pummererova přesmyku a produkt Pummererova přesmyku reaguje s elektrofilním prostředkem zvoleným ze skupiny obsahující $A-R^1$, kde A je odstupující skupina, za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního činidla a báze s obdržením sloučeniny vzorce I.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že acylačním činidlem je anhydrid kyseliny trifluoroctové a produktem Pummererova přesmyku je trifluor-

acetyloxymethylensulfidová sloučenina vzorce X



13. Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-
-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,
10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že trifluoracetyloxymethylensulfidová
sloučenina vzorce X

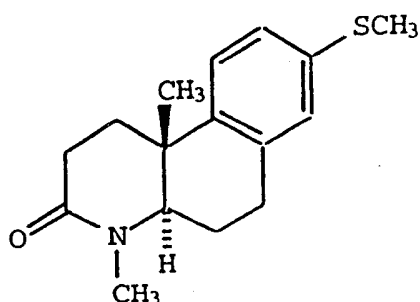


reaguje s 2-halo-4-ethylbenzothiazolem za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního činidla a báze.

14. Způsob podle nároků 11 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že oxidačním činidlem je kyselina monoperoxyftalová nebo 3-chlorperoxybenzoová, elektrofilním prostředkem je 2-halo-4-ethyl-benzothiazol, bází je uhlíči-

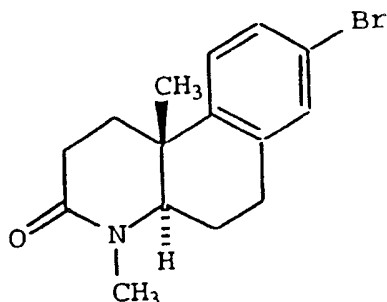
tan draselný, redukčním činidlem je natrium-borohydrid a připravenou sloučeninou je (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on.

15. Způsob přípravy sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

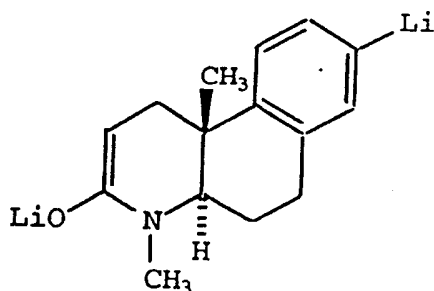
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce XII



(XII)

reaguje s reakční směsí obsahující bázi a etherové rozpouštědlo s obdržením amidového-enolatového roztoku, tento

amido-enolatový roztok reaguje s alkyllithiovou sloučeninou s obdržením dianiontové sloučeniny vzorce



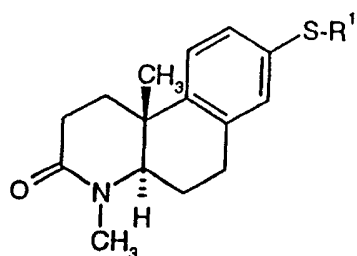
a tato dianiontová sloučenina reaguje s dimethyldisulfidem s obdržením arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce VIII.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto bází je lithium-diisopropylamid.

17. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že touto bází je lithium-hexamethyldisilazid.

18. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 16 nebo 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se přidává lithiová sůl a methyllithium.

19. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 15, 16, 17 nebo 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce VIII převede na sloučeninu vzorce I



(I)

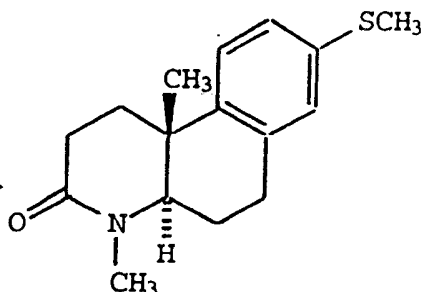
ve kterém

R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu, 8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzoimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo

8-purinovou skupinu,

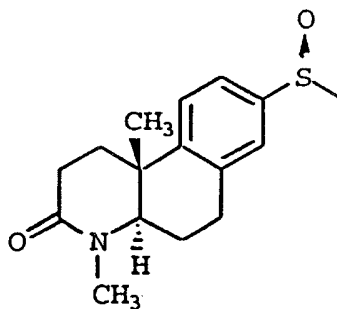
kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxyskupina, C_1-C_4 alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3 alkoxyskupina, nitroskupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di-(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxy, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1-C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_1-C_3 alkyl)aminokarbonylová skupina, halo-(C_1-C_6 alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminosulfonylová skupina, di-(C_1-C_3 alkyl)-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di[(C_1-C_3 alkyl)amino]-(C_1-C_3 alkylová skupina)].

20. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 15, 16, 17 nebo 18, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina vzorce VIII



(VIII)

oxiduje na sulfoxidovou sloučeninu vzorce IX



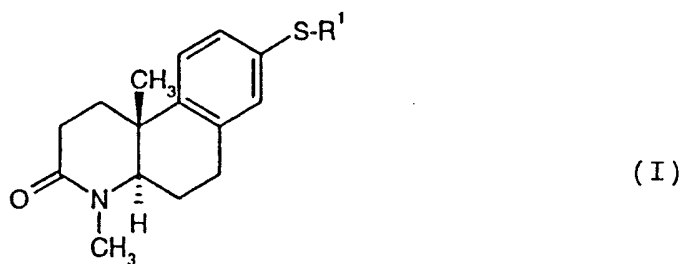
(IX)

sulfoxidová sloučenina vzorce IX reaguje s acylačním činidlem s obdržením produktu Pummererova přesmyku, produkt Pummererova přesmyku reaguje s elektrofilním prostředkem zvoleným ze skupiny obsahující $A-R^1$, kde A je odstupující skupina a R^1 představuje 2-nitrofenylovou skupinu, 4-nitrofenylovou skupinu, 2-kyanofenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 2-nitronaftylovou skupinu, 4-nitronaftylovou skupinu, 2-kyanonaftylovou skupinu, 4-kyanonaftylovou skupinu, 2-chinolylovou skupinu, 4-chinolylovou skupinu, 7-chinolylovou skupinu, 1-isochinolylovou skupinu, 3-isochinolylovou skupinu,

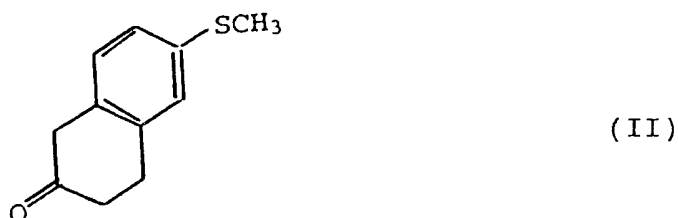
8-isochinolylovou skupinu, 2-chinoxalinylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 3-1H-indazolylovou skupinu, 2-benzoxazolylovou skupinu, 3-1,2-benzoisothiazolylovou skupinu, 2-pyridylovou skupinu, 4-pyridylovou skupinu, 2-pyrazinylovou skupinu, 2-nafto[2,3-d]thiazolylovou skupinu, 2-nafto[1,2-d]thiazolylovou skupinu, 9-anthrylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzoimidazolylovou skupinu, 1-benzo[g]isochinolylovou skupinu, 8-benzo[g]-isochinolylovou skupinu, 5-1H-tetrazolylovou skupinu, 2-chinazolinyllovou skupinu, 2-thiazolo[4,5-b]pyridylovou skupinu, 4-10H-pyridazino[3,2-b]-2-chinazolinyllovou skupinu, 2-1,4-benzodioxinylovou skupinu, 2-triazinovou skupinu, 2-benzoxazinovou skupinu, 4-benzoxazinovou skupinu, 2-purinovou skupinu nebo 8-purinovou skupinu,

kde výše vyjmenované skupiny R^1 jsou nesubstituované či substituované 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru trifluormethylová skupina, trifluorethoxyskupina, C_1-C_4 alkylová skupina, trifluormethoxyskupina, hydroxylová skupina, C_1-C_3 alkoxykupina, nitroskupina, C_1-C_3 alkylthioskupina, C_1-C_6 alkanoylová skupina, fenylová skupina, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, C_1-C_3 alkylsulfinylová skupina, C_1-C_3 alkylsulfonylskupina, kyanoskupina, aminoskupina, C_1-C_3 alkylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, (mono-halo, nitro nebo CF_3)-benzyl(oxy- nebo thioskupina), di-(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkyl-alkyl)aminoskupina, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halo)-(fenyl, fenoxy, fenylthio, fenylsulfonylová nebo fenoxysulfonylová skupina), C_2-C_6 alkanoylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylamino-(C_1-C_3 alkylová skupina), aminokarbonylová skupina, C_1-C_3 alkylaminokarbonylová skupina, di-(C_1-C_3 alkyl)aminokarbonylová skupina, halo-(C_1-C_6

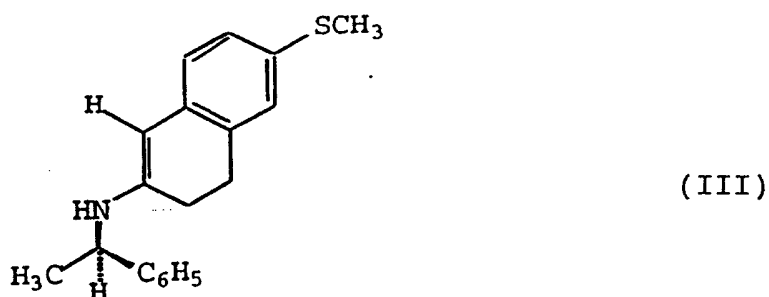
alkanoylová skupina), aminosulfonylová skupina, C_1-C_3 alkyl-aminosulfonylová skupina, di- (C_1-C_3) alkyl-aminosulfonylová skupina, fenyl(oxy nebo thio)- (C_1-C_3) alkylová skupina), (halo, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)- (C_1-C_3) alkylová skupina), benzoylová skupina nebo [amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di $[(C_1-C_3)$ alkyl]amino]- (C_1-C_3) alkylová skupina) za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, hydridového redukčního prostředku a báze s obdržením sloučeniny vzorce I



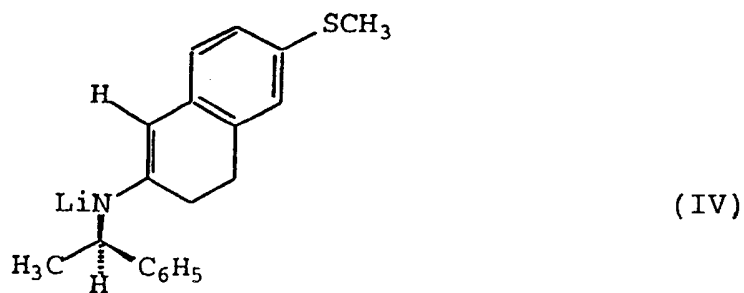
21. Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-
-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,
10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že sloučenina vzorce II



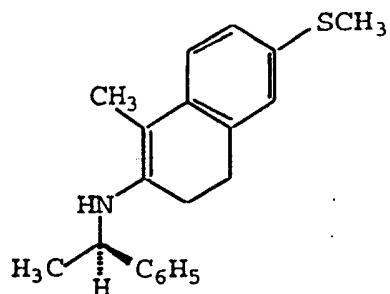
reaguje s (R)-(+)-fenethylaminem s obdržením sloučeniny vzorce III.



sloučenina vzorce III reaguje se silnou lithiovou bází s obdržením lithioenaminové sloučeniny vzorce IV

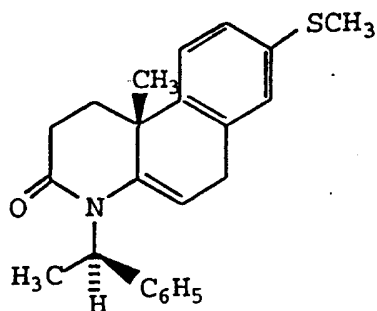


výsledný lithioenamin vzorce IV se methyloje na sloučeninu vzorce V



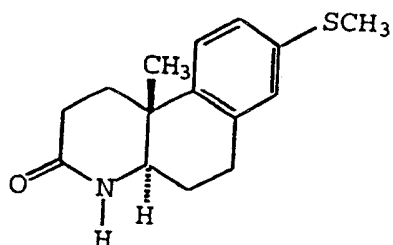
(V)

sloučenina vzorce V reaguje s acylhalidem nebo anhydridem kyseliny akrylové se vznikem sloučeniny vzorce VI



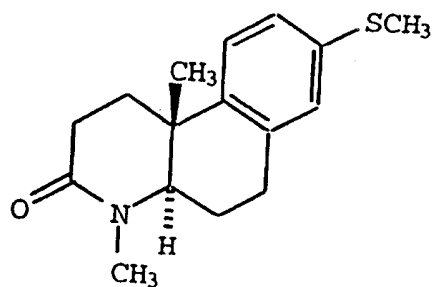
(VI)

reakce se ukončí bází a zbytek obsahující sloučeninu VI se smíchá s příslušným silanem a kyselinou trifluoroctovou bez přítomnosti rozpouštědla s obdržením sloučeniny vzorce VII



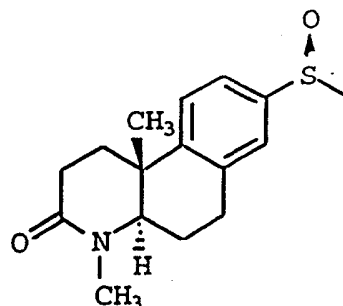
(VII)

sloučenina vzorce VII reaguje s methylhalidem v reakční směsi obsahující organické rozpouštědlo a silnou bázi s obdržením arylmethylsulfidové sloučeniny vzorce VIII



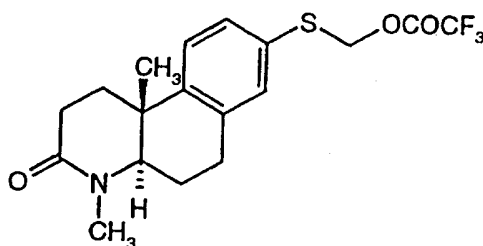
(VIII)

sloučenina vzorce VIII se oxidaže na sulfoxidovou sloučeninu vzorce IX



(IX)

sulfoxidová sloučenina vzorce IX reaguje s anhydridem kyseliny trifluoroctové s obdržením trifluoracetyloxymethylensulfidové sloučeniny vzorce X

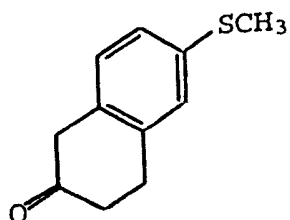


(X)

a tato trifluoracetyloxymethylensulfidová sloučenina reaguje s 2-halo-4-ethylbenzothiazolem za přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu, natrium-borohydridu a báze s obdržením (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-chinolin-3-onu.

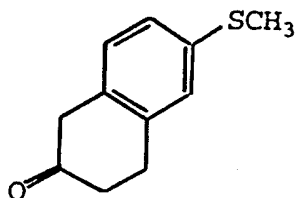
22. Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že odpovídá kterémukoliv z popisů v příkladech.

23. Sloučenina vzorce II



(II)

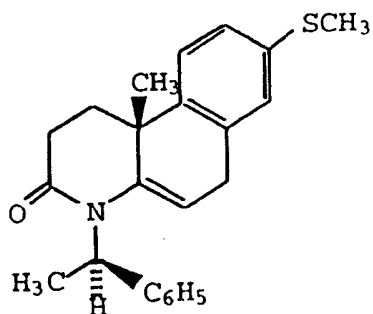
24. Způsob přípravy sloučeniny vzorce II



(II)

v y z n a č u j í c í s e t í m, že odpovídá
kterémukoliv z popisů v příkladech.

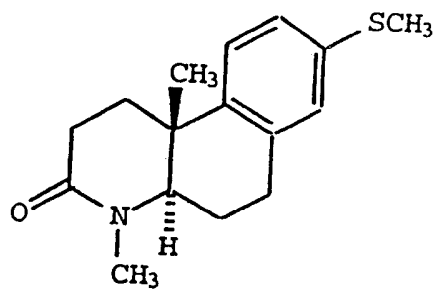
25. Sloučenina vzorce VI



(VI)

nebo její sůl.

26. Sloučenina vzorce VIII



(VIII)

nebo její sůl.