



SUOMI-FINLAND
(FI)

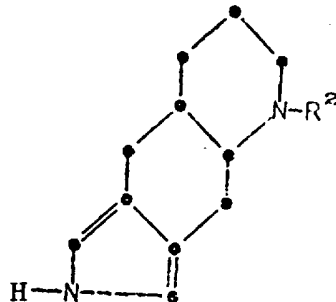
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65248

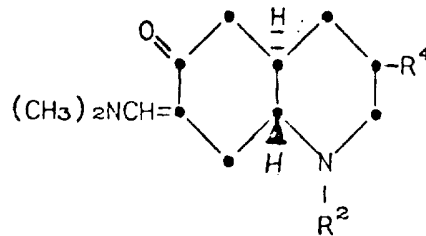
- C (45) Patentti julkaisettu 10.04.1934
Patent meddelat
- (51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 471/04
- | | |
|---|----------|
| (21) Patentihakemus — Patentansöknin | 792047 |
| (22) Hakemispäivä — Ansökningsdag | 28.06.79 |
| (23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag | 28.06.79 |
| (41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig | 23.07.80 |
| (44) Nähtävöksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad | 30.12.83 |
| (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet | 22.01.79 |
- 19.04.79 USA(US) 5062, 31642

- (71) Eli Lilly and Company, 307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206, USA(US)
- (72) Nicholas James Bach, Indianapolis, Indiana, Edmund Carl Kornfeld, Indianapolis, Indiana, USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trans-dl-5-alkyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara trans-dl-5-alkyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliner

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trans-dl-5-alkyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo [3,4-g] kinoliinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettäviä välituotteita valmistetaan saattamalla yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R^4 on H tai COOZ' , jossa Z' on (C_1-C_2) alkyyli tai fenyylisubstituoitu (C_1-C_2) alkyyli, reagoimaan kaliumglysinaatin kanssa ja sitten happoanhydridin kanssa, jolloin saadaan kaavan Id mukainen yhdiste.

Edellä olevissa kaavoissa C_1-C_3 -alkyyli tarkoittaa metyyliä, etyyliä, n-propyyliä tai isopropyyliä.

Keksinnön mukaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voivat olla johdettuja epäorgaanisista hapoista, joita ovat esim. kloorivetyhappo, typpihappo, fosforihappo, rikkihappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, typpihapoke, tai myrkyttömistä orgaanisista hapoista, kuten alifaattisista mono- ja dikarboksyylihapoista, fenyylisubstituoiduista alkaanihapoista, hydroksialkaanihapoista ja alkaanidikarboksyylihapoista, aromaattisista hapoista, alifaattisista ja aromaattisista sulfonihapoista. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, fluoridi, asetaatti, propionaatti, dekaanoatti, kaprylaatti, akrylaatti, formiaatti, isobutyraatti, kapraatti, heptanoaatti, propiolaatti, oksalaatti, malonaatti, sukkiinaatti, suberaatti, sebakaatti, fumaraatti, maleaatti, mandelaatti, butyyni-1,4-dikarboksyylaatti, heksyyni-1,6-dikarboksyylaatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, metyylibentsoaatti, dinitrobentsoaatti, hydroksibentsoaatti, metoksibentsoaatti, ftalaatti, tereftalaatti, bentsenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, klooribentseenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti, fenyyliasetaatti, fenyylipropionaatti, fenyylibutyraatti, sitraatti, laktaatti, β -hydroksibutyraatti, glykolaatti, malaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, propanisulfonaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti.

Myrkyllisten happojen kanssa muodostettuja suoloja voidaan käyttää reaktioissa puhdistustarkoituksiin.

Esimerkkejä kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

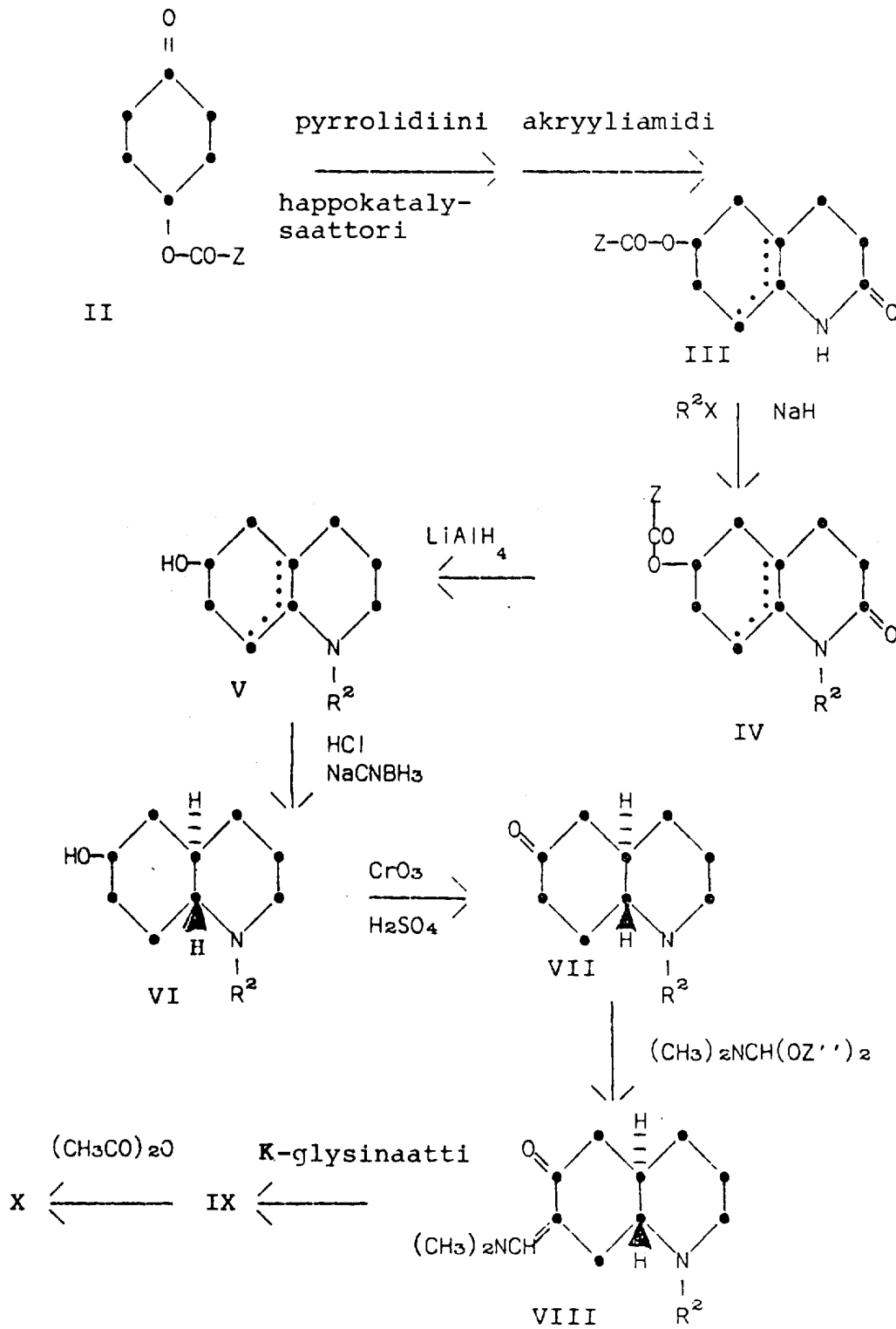
trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo
[3,4-g]kinoliinihydrokloridi,

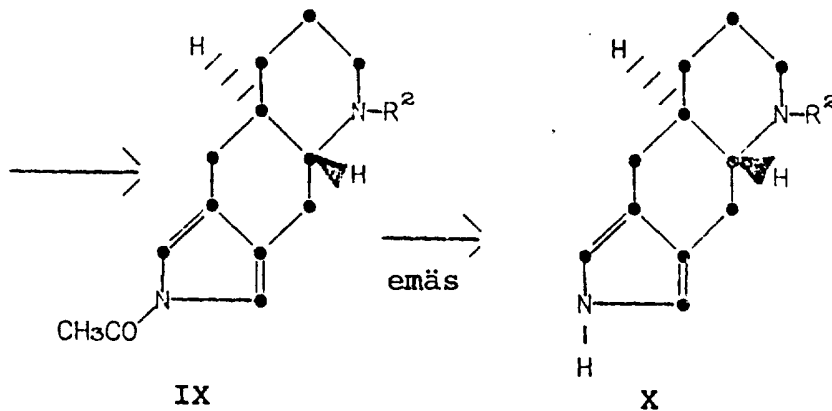
trans-dl-5-isopropyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrro-
lo [3,4-g]kinoliini,

trans-dl-5-etyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo
[3,4-g]kinoliini.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus on esitetty reaktiokaaviolla I, jossa on yksinkertaisuuden vuoksi piirretty vain yksi stereoisomeeri. On kuitenkin muistettava, että jokainen dekahydrokinoliini ja jokainen oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliini esiintyy rasemaattina.

Reaktiokaavio I





Edellä olevassa reaktiokaaviossa Z-CO on asyyli-*suojarahmä*, jossa Z on (C₁-C₃)alkyyli, (C₂-C₃)alkenyylä, (C₂-C₃)alkynyyli, (C₅-C₆)sykloalkyyli, fenyyli tai substituoitu fenyyli, jonka substituenttina missä tahansa fenyyli-*renkaan* asemassa voi olla metyyli, metoksi, kloori tms. Esimerkkeinä ryhmästä Z-CO voidaan mainita asetyyli, propionyli, butyryyli, propiolyli, akrylyyli, bentsoyli, p-toluyyli, o-klooribentsoyli tai m-metoksibentsoyli.

Reaktiokaaviossa I kaavan VIII mukaisen yhdisteen valmistuksessa käytetyllä dimetyyli-formamidiasetaalilla on yleinen kaava (CH₃)₂-N-CH-(OZ'')₂, jossa Z'' on (C₁-C₈)alkyyli, (C₅-C₆)sykloalkyyli, (C₃-C₄)alkenyyli, (C₃-C₄)alkynyyli tms. Edullisesti käytetään jotakin dimetyyli-formamidin kaupallisesti saatavista asetaaleista, so. dimetyyli-, dietyyli-, di-isopropyli-, dibutyli-, disykloheksyyli-, dipropyli- tai dineopentyliasetaalia.

Reaktiokaavion I mukaisesti E.R.H. Jones'in ja F. Sonderheimer'in J. Chem. Soc., 615, (1949), esittämällä menetelmällä valmistettu 4-asyylioksisykloheksanoni (II) saatetaan reagoimaan pyrrolidiinin kanssa happokatalyysaattorin läsnäollessa, jolloin saadaan pyrrolidiinienamiini. Tämä saatetaan puolestaan reagoimaan akryyliamidin kanssa, jolloin saadaan dl-6-asyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-(1H)-kinolinonin ja dl-6-asyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(1H)-kinolinonin seosta, jota on esitetty kaavalla III, jossa katkoviivat osoittavat kaksoissidoksen vaihtoehtoista asemaa.

Sitten hapan typpi (hapan, koska se on α-asemassa CO-ryhmän suhteen) alkyloidaan alkyylihalogenidilla R²X, jossa R² merkitsee samaa kuin edellä, ja X on halogeeni, kuten Cl, Br tai J, natriumhydridin läsnäollessa, jolloin saadaan dl-1-(C₁-C₃)alkyyli-6-asyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-kinolinonin ja sen Δ⁸-isomeerin seosta (IV). Pelkistämällä tämä amidi litiumaluminiumhydridillä tai

muulla sopivalla organometallipelkistimellä saadaan dl-1-(C₁-C₃) alkyyli-6-hydroksi-1,2,3,4,5,6,7,8-oksahydrokinolinonin ja Δ^8 -isomeerin seos. Tässä reaktiossa on sellaiset olosuhteet, että C-6 asemassa oleva asyylioksiryhmä hydrautuu hydroksyyli-ryhmäksi. dl-1-(C₁-C₃)alkyyli-6-hydroksioktahydrokinoliiniseos muutetaan tämän jälkeen ammoniumsuolaksi käsittelemällä kloorivetyhapolla, ja ammoniumsuola pelkistetään natriumsyaaniboorihydridillä trans-dl-1-(C₁-C₃)alkyyli-6-hydroksidekahydrokinoliiniksi (VI). Tämän jälkeen trans-dl-1-(C₁-C₃)alkyyli-6-hydroksidekahydrokinoliini (VI) hape-tetaan, edullisesti kromitrioksidilla etikkahapossa, jolloin saadaan vastaava 6-okso-yhdiste (VII). Tämä 6-oksoyhdiste saatetaan reagoimaan [sovelletaan Zav'yalof'in et al. menetelmää, C.A. 80, 59815z (1974), Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser, Khim. 2572-7 (1973)] dimetyyli-formamidi-dimetyyliasetaalin kanssa, jolloin saadaan 7-dimetyyliaminometyleen-6-okso-johdannainen (VIII). Saattamalla tämä johdannainen reagoimaan kaliumglysinaatin kanssa ja käsittelemällä saatua välituotetta etikkahappoanhydridillä saadaan trisyklinen johdannainen, trans-dl-2-asetyyli-5-(C₁-C₃)alkyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oksahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini (IX). Poistamalla N-2 asemasta asetyyli saadaan dopamiini-vaikuttaja (X).

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä ja kaavojen IX ja X mukaisissa yhdisteissä on kaksi asymmetriakeskusta, renkaiden liittymäkohdissa olevat hiiliatomit 8a ja 4a. Yhdisteet voivat siten olla kahtena rasemaattina, joita tavallisesti nimitetään trans-dl-rasemaatiksi ja cis-dl-rasemaatiksi. Sellaisen kaavan X mukaisen yhdisteen, jossa R² on bentsyyli, maleaattisuolan ¹³C-NMR-spektrin perusteella uskotaan kuitenkin, että syaaniboorihydridipelkistyksessä (reaktiokaaviossa I V → VI) saadaan trans-yhdistettä, vaikka ¹³C-NMR-spektrin tulokset ovat vakuuttavia, on kuitenkin suoritettu myös hyvin kiteytyneen enaminketonin (VIII, jossa R² on metyyli) Röntgen-kidetutkimus. Röntgen-kidetutkimus osoitti selvästi, että rengasliittymä on trans-asemassa. Siten tämän keksinnön mukaisella synteesimenetelmällä saadaan pelkästään trans-rasemaattia. Rasemaatin jakaminen optisiksi antipodeiksi voidaan suorittaa alalla hyvin tunnetuin menetelmin, erilliset trans-d- ja trans-l-isomeerit lasketaan myös kuuluviksi keksinnön suojaipiiriin.

65248

dl-trans-1-substituoitu-6-ketodekahydroksinoliinin (VII) reaktio dimetyyliformamidimetyyliasetaalien kanssa voi tapahtua joko C-5:ssä tai C-7:ssä, koska molemmat ovat ortoasemassa ketoniryhmän suhteen ja siten aktivoituneita. Enamiinin (VIII) Röntgenkide tutkimus osoitti selvästi, että reaktio tapahtui C-7:ssä eikä C-5:ssä. Siten saadut trisykliset yhdisteet IX, X ja I ovat lineaarisia pyrrolo[3,4-g]kinoliineja eivätkä angulaarisia yhdisteitä (joita nimitettäisiin 4,4a,5,6,7,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-i]kinoliineiksi).

Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavilla esimerkeillä.

Lähtöaineet

Esimerkki A

Trans-dl-2-asetyyli-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinin valmistus.

Seosta, jossa oli 52 g 4-bentsoyylioksisykloheksanonia, 30 ml pyrrolidiinia, joitakin kiteitä p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 1000 ml bentseeniä, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä tyypikehässä tunnin ajan Dean-Stark-loukulla varustetussa laitteistossa. Reaktioseos jäähdytettiin ja liuotin ja muut haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä.

Reaktiossa saatu 4-bentsoyylioksisykloheksanonin pyrrolidiini-enamiini liuotettiin ilman enempää puhdistusta 1000 ml:aan dioksaania, ja liuokseen lisättiin 42,6 g akryyliamidia. Saatua reaktioseosta kuumennettiin tyypikehässä palautusjäähdytyslämpötilassa 21 tuntia. Reaktioseoksen ohutkerroskromatogrammissa saatiin yksi suuri täplä. Reaktioseos jäähdytettiin ja haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä haihduttamalla. Jäännös, joka sisälsi 6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-kinolin-2-onia ja isomeerista 6-bentsoyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-1H-kinolin-2-onia, kromatografoitiin kloroformiliuoksessa 350 g:lla florisilia käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä etanolia (0 - 2 %). Ohutkerroskromatografiolla tutkittiin, mitkä fraktiot sisälsivät 6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-kinolin-2-onia ja sen isomeeria, nämä fraktiot yhdistettiin, ja niistä poistettiin liuotin tyhjässä. Saatua jäännös kiteytettiin trituroimalla heksaanissa, jolloin saatiin kiteisenä seoksena 6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-kinolin-2-onia ja vastaavaa 3,4,4a,5,6,7-heksahydrojohdannaista. Seoksen sp. oli 130-150°C kiteytyksen jälkeen eetteri-heksaaniseoksesta.

Analyysi, laskettu:	C 70,83	H 6,32	N 5,16
saatu:	C 71,05	H 6,19	N 5,33

Edellä eristetyn tuotteen NMR-spektri osoitti, että seos sisälsi noin 60 % 6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-kinolin-2-onia ja 40 % 3,4,4a,5,6,7-heksahydroisomeeria.

46,5 g edellä saatua isomeeriseosta liuotettiin 400 ml:aan tetrahydrofuraania (THF), liuokseen lisättiin 80 ml metyylijodidia ja seos jäädytettiin jää-vesihauteessa. Seokseen lisättiin annoksittain 9,6 g natriumhydridiä (50-%:isena suspensiona mineraaliöljyssä). Kun kaikki natriumhydridi oli lisätty, jäädytyschaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypikehässä noin 4 tuntia. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä ja vesipitoinen seos uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Kloroformi haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin 47,3 g oranssinväristä öljyä. Uudelleenkiteyttämällä eetteri-heksaanista saatiin kiteistä 1-metyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5-6,7,8-heksahydro-2(LH)-kinolinonia ja vastaavaa 3,4,4a,5,6,7-heksahydroisomeeria.

Analyysi, laskettu: C 71,56 H 6,71 N 4,91
 saatu: C 71,33 H 6,90 N 4,67.

Noudattaen edellä olevaa menetelmää saatettiin 59 g 6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(LH)-kinolinonin ja 6-bentsoyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(LH)-kinolinonin seosta reagoimaan n-propyylijodidin kanssa natriumhydridin läsnäollessa, jolloin saatiin 1-n-propyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(LH)-kinolinonia ja vastaavaa 3,4,4a,5,6,7-heksahydroisomeeria. Yhdisteet puhdistettiin kromatografoimalla florisililla ja eluimalla eetteri-kloroformilla. Samoin noudattaen edellä esitettyä menetelmää valmistettiin käyttämällä metyylijodidin sijasta bentsyylibromidia 1-bentsyyli-6-bentsoyyliheksahydro-2(LH)-kinolinonien seosta.

Liuos, joka sisälsi 47,3 g edellä saatua 1-metyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(LH)-kinolinonin ja vastaavan 3,4,4a,5,6,7-heksahydroisomeerin seosta 800 ml:ssa THF:ää, jäädytettiin noin 0°C:seen. Liuokseen lisättiin annoksittain 20 g litiumaluminiumhydridiä, ja saatua seosta keitettiin palautusjäädyttäen tyypikehässä 4 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja ylimääräinen litiumaluminiumhydridi hajotettiin lisäämällä etyyliasetaattia, Sitten lisättiin 10 % NaOH:ta ja seos laimennettiin vedellä organometallisten yhdisteiden hajottamiseksi. Vesiseos uutettiin useita kertoja kloroformi-isopropaanoliseoksella. Orgaaniset utteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihdutettamalla liuotin saatiin

edellä olevassa reaktiossa syntyneiden enamiinien, 1-metyyli-6-hydroksi-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrokinoliinin ja 1-metyyli-6-hydroksi-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydrokinoliinin seosta. (Litiumaluminiumhydridillä suoritettu pelkistys poisti C-6:sta bentsoyyliryhmän bentsoyylialkoholina, jolloin renkaaseen jäi siihen asemaan vapaa hydroksyyli). Saatu haihdutusjäännös liuotettiin ilman enempää puhdistusta noin 300 ml:aan eetteriä, ja eetteriliuos kyllästettiin HCl-kaasulla, jolloin saatiin enamiiniseoksen hydrokloridisuola. Eetteri dekantoitiin, ja jäännös liuotettiin THF:n (200 ml) ja metanolin (50 ml) seokseen. Liuos jäähdytettiin jää-vesihauteessa ja siihen lisättiin jäähdyttäen ja sekoittaen 12 g natriumsyaaniboorihydridiä. Syaaniboorihydridilisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin vielä 60 min, sitten seos kaadettiin jäiden ja 1-n HCl-vesiliuoksen seokseen. Hapan vesiliuos uutettiin kloroformilla ja kloroformiute hyljättiin. Liuos tehtiin sitten emäksiseksi 14-n NH₄OH-vesiliuoksella. Edellä olevassa reaktiossa muodostunut, emäksiseen väliaineeseen liukenematon trans-dl-1-metyyli-6-hydroksidekahydrokinoliini erottui ja uutettiin useita kertoja kloroformiisopropanoliseoksella. Yhdistetyt utteet pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihuttamalla liuotin saatiin 15 g trans-dl-1-metyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia.

Noudattaen edellä esitettyä reaktiosarjaa 1-n-propyyli-6-bentsoyyli-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-kinolinonin ja vastaavan 3,4,4a,5,6,7-heksahydroisomeerin seos pelkistettiin ensin litiumaluminiumhydridillä, jolloin saatiin Δ^{4a} - ja Δ^8 -1-n-propyyli-6-hydroksioktahydrokinoliininen seos, joka muutettiin käsittelemällä HCl-eetteriliuoksella enamiinihydrokloridiksi. Pelkistämällä enamiinihydrokloridiväliaine tuote natriumsyaaniboorihydridillä saatiin trans-dl-1-n-propyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia (56 g:sta lähtöainetta saatiin 30 g tuotetta). Samoin noudattaen edellä esitettyä reaktiosarjaa 1-bentsyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-kinolinonin ja 1-bentsyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(1H)-kinolinonin seos pelkistettiin litiumaluminiumhydridillä vastaavaksi 1-bentsyyli-6-hydroksi-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrokinoliinin ja 1-bentsyyli-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydrokinoliinin seokseksi, jota käsiteltiin HCl-eetteriliuoksella enamiinisuolan muodostamiseksi. Pelkistämällä enamiinisuola natriumsyaaniboorihydridillä saatiin 1-bentsyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia. (65 g:sta lähtöainetta saatiin 49,6 g lopputuotetta).

15 g trans-dl-1-metyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia liuotettiin 250 ml:aan 6-n H₂SO₄-vesiliuosta. Liuos jäähdytettiin jää-vesihauteessa. Siihen lisättiin tipoittain sekoittaen 10 minuutin aikana

liuos, jossa oli 9 g kromitrioksidia 60 ml:ssa 6-n H_2SO_4 -vesiliuosta. Jäähdytys haude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa vielä 60 min. Ylimääräinen hapetusaine hajotettiin lisäämällä reaktioseokseen isopropanolia. Sitten reaktioseos kaadettiin jäälle ja hapan vesiliuos tehtiin emäksiseksi 14-n NH_4OH -vesiliuoksella. Alkaliseen kerrokseen liukenematon trans-dl-metyyli-6-oksodekahydrokinoliini erotettiin ja uutettiin useita kertoja kloroformin ja isopropanolin seoksella. Uutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin tyhjöissä saatiin trans-dl-l-metyyli-6-oksodekahydrokinoliinia, kp. $105-116^{\circ}C/6$ torr. saanto 7,7 g (45 %).

Noudattamalla edellä olevaa menetelmää liuotettiin 29,5 g trans-dl-l-n-propyyli-6-hydroksidekanhydrokinoliinia 300 ml:aan jäätikkää, johon oli lisätty 8 ml 18-n H_2SO_4 -vesiliuosta. Liuokseen lisättiin tipoittain 55 ml kromitrioksidin (26,7 g) liuosta 23 ml:ssa 18-n rikkihapossa. Muodostunut trans-dl-l-n-propyyli-6-oksodekahydrokinoliini eristettiin edellä kuvatulla tavalla. Saanto: 21,4 g. Samoin noudattaen edellä kuvattua menetelmää 49,6 g trans-dl-bentsyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia hapetettiin kromitrioksidilla rikkihapossa, jolloin saatiin 21,1 g trans-dl-l-bentsyyli-6-oksodekahydrokinoliinia tummana öljynä.

Sekoitettiin 7,7 g trans-dl-l-metyyli-6-oksodekahydrokinoliinia, 36 g dimetyyliformamidin dimetyyliasettaalia ja 250 ml bentseeniä. Bentseeniä tislattiin pois seoksesta normaalipaineessa typpikehässä, kunnes seoksen tilavuus oli noin puolet alkuperäisestä (1,25 tunnin aikana). Sitten lisättiin bentseeniä, kunnes seoksella oli alkuperäinen tilavuus ja toimenpide toistettiin kaikkiaan 4 kertaa. Lopuksi bentseeni haihdutettiin täydellisesti tyhjöissä, ja saatu jäännös liuotettiin 100 g:aan dimetyyliformamidimetyyliasettaalia. Tätä liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen typpikehässä 20 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin sitten kuiviin tyhjöissä, ja jäännös kromatografoitiin kloroformiliuoksessa 150 g:lla florisilia käyttäen eluenttina metyleenikloridia, joka sisälsi kasvavia määriä (1-5 %) metanolia. Ohutkerroskromatografian perusteella yhdistettiin samanlaisia yhdisteitä sisältävät fraktiot. Kolmantena yhdisteenä saatiin keltaista kiinteätä ainetta (3 g), sitä kuumennettiin 100 ml:ssa etteriä, ja saatu liuos suodatettiin. Väkevöimällä suodos noin 50 ml:ksi saatiin 590 mg trans-dl-l-metyyli-6-okso-7-dimetyyliaminometyleenidekahydrokinoliinia, sp. $107-109^{\circ}C$.

Analyysi, laskettu: C 70,23 H 9,97 N 12,60
saatu: C 70,17 H 9,74 N 12,87.

Edellä oleva reaktio toistettiin käyttämällä lähtöaineena trans-dl-1-n-propyyli-6-oksodekahydrokinoliinia. Tuote kromatografoitiin florisililla käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (1-5 %) metanolia. Saatiin trans-dl-1-n-propyyli-6-okso-7-dimetyyliaminometyleenidekahydrokinoliinia.

Noudattamalla edellä olevaa menetelmää saatettiin trans-dl-1-bentsyyli-6-oksodekahydrokinoliini reagoimaan dimetyyliformamididimetyyliasetaalin kanssa, jolloin saatiin trans-dl-1-bentsyyli-6-okso-7-dimetyyli-aminometyleenidekahydrokinoliinia, jolla kiteytettynä eetteri-heksaanista oli sp. 109-111°C.

Analyysi, laskettu:	C 76,47	H 8,78	N 9,29
saatu:	C 76,25	H 8,66	N 9,36.

Glysiinin kaliumsuola valmistettiin saattamalla 975 mg glysiiniä reagoimaan kaliumhydroksidin (730 mg) kanssa 100 ml:ssa etanolia. Liuokseen lisättiin 2,8 g trans-dl-1-metyyli-6-okso-7-dimetyyliaminometyleenidekahydrokinoliinia ja saatua seosta kuumennettiin typpikehässä palautusjäähdyttäen noin 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, haihtuvat aineet postettiin tyhjässä ja jäännökseen lisättiin eetteriä. Saatu seos suodatettiin, jolloin saatiin adduktia 3,5 g. Glysiiniaddukti syklosoitiin, dekarboksyloitiin ja asetyloitiin kuumentamalla sitä palautusjäähdyttäen etikkahappoanhydridin (100 ml) kanssa typpikehässä 45 min. Asetyloitu seos jäähdytettiin ja haihtuvat aineet poistettiin. Jäännöksenä saatu trans-dl-2-asetyyli-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-q]kinoliini suspendoitiin metyleenidikloridiin, ja suspensio suodatettiin, jolloin saatiin 1,7 g kiinteätä ainetta. Metyleenidikloridisuodos kromatografoitiin 150 g:lla florisiliä eluimalla metyleenidikloridilla, joka sisälsi kasvavia määriä (0-5 %) metanolia. Ohutkerroskromatografialla tutkitut samaa yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistettiin, pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Liuos haihdutettiin tyhjässä, saatu jäännös kromatografoitiin jälleen 30 g:lla florisilia käyttäen eluenttina 5 % metanolia sisältävää kloroformia. Ohutkerroskromatografisesti samaa yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistettiin, jolloin saatiin 1,72 g viskoosista oranssia öljyä, joka oli puhdasta trans-dl-2-asetyyli-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-

65248

2,3,4-tri-kinoliinia. Oranssivärinen öljy liuotettiin eetteriin, ja liuokseen lisättiin 870 mg maleiinihappoa eetterissä. Saadun maleaattisuolan sp. oli 201-203°C (kiteytys metanoli-eetteriseoksesta 12).

Analyysi, laskettu: C 62,05 H 6,94 N 8,04
saatu: C 61,81 H 6,82 N 7,97

Noudattamalla edellä olevaa menetelmää valmistettiin trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2-H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinia trans-dl-2-n-propyyli-6-okso-7-dimetyyliaminometyleenidekahydrokinoliinista reaktiossa glysiinin kalsiumsuolan kanssa ja sitten etikkahappoanhydridin kanssa. Saatu yhdiste puhdistettiin kromatografisesti.

Noudattamalla edellä olevaa menetelmää saatettiin trans-dl-1-bentsyyli-6-okso-7-dimetyyliaminometyleenidekahydrokinoliini reagoimaan glysiinin kalsiumsuolan ja sitten etikkahappoanhydridin kanssa, jolloin saatiin trans-dl-2-asetyyli-5-bentsyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinia. Se puhdistettiin kromatografomalla florisililla ja muutettiin sitten maleaattisuolaksi. Metanoli-eetteriseoksesta kiteytettynä trans-dl-2-asetyyli-5-bentsyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinimaleaattilla oli sp. 162-164°C.

Analyysi, laskettu: C 67,91 H 6,65 N 6,60
saatu: C 67,76 H 6,40 N 6,58.

Esimerkki B

trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinin valmistus

2,5 g trans-dl-2-asetyyli-5-bentsyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinia liuotettiin 200 ml:aan metyleenidikloridia. Liuokseen lisättiin 4 g syaanibromidia, ja seosta sekoitettiin tyypikehässä huoneen lämpötilassa noin 16 tuntia. Haihtuvat aineet poistettiin tyhjöissä. Jäännös, joka sisälsi edellä olevassa reaktiossa muodostunutta trans-dl-1-asetyyli-5-syaani-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinia, kromatografotiin kloroformiliuoksessa 200 g:lla florisilia käyttäen eluenttina kloroformia. Haluttua yhdistettä sisältävät fraktiot yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin. Uudelleenkiteyttämällä jäännös eetteristä saatiin kiteistä trans-dl-2-asetyyli-5-syaani-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo-2,3,4-tri-kinoliinia,

sp.135-137°C, kokonaissaanto 630 mg.

Seosta, jossa oli 0,6 g trans-dl-2-asetyyli-5-syaani-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinia, 50 ml jääetikkaa, 10 ml vettä ja 3 g sinkkipölyä, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä tyypikehässä noin 7 tuntia. Sitten reaktioseos suodatettiin ja kaadettiin jäälle. Suodos tehtiin emäksiseksi 14-n NH₄OH-vesiliuoksella. Alkalinen vesikerros uutettiin useita kertoja kloroformin ja isopropanolin seoksella. Orgaaniset uutteen yhdistettiin ja pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin tyhjässä saatiin jäännöksenä ohutkerroskromatografiassa yhden täplän muodostavaa ainetta. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan dimetyyliformamidia, johon lisättiin 0,8 g kaliumkarbonaattia ja 0,4 ml n-propyylijodidia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypikehässä noin 16 tuntia. Sitten seos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuute pestiin vedellä ja kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin tyhjässä saatiin jäännöksenä ohutkerroskromatografisesti yhtenäinen aine, trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini.

Esimerkki C

Trans-dl-2-asetyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinin valmistus

3,5 g trans-dl-2-asetyyli-5-bentsyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinia liuotettiin 196 ml:aan etanolia, ja liuokseen lisättiin 0,5 g 5-%:ista Pd/C-katalysaattoria. Seosta hydrattiin Adams-laitteessa huoneen lämpötilassa vedyn alkupaineella $4,13 \times 10^6$ dyne/cm². 2 tunnin kuluttua vetyä oli sitoutunut teoreettinen määrä. Hydrausseos poistettiin laitteesta ja katalysaattori suodatettiin pois. Ohutkerroskromatografia osoitti, että seos sisälsi kahta pääainetta, joista toinen oli lähtöaine. Suodos haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin kiteistä ainetta. Edelleen väkevöimällä suodosta saatiin toinen erä kiteistä ainetta. Nämä erät yhdistettiin, liuotettiin

veteen, ja liuos tehtiin emäksiseksi 14-n NH_4OH -vesiliuoksella, Alkalinen kerros uutettiin useita kertoja kloroformin ja isopropanolin seoksella. Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl -liuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin edellä olevassa hydrauksessa muodostunutta trans-dl-2-asetyyli-4,4a,5,6,7,8,-8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-q]kinoliinia. Se pestiin heksaanilla, jolloin sp. oli $89-91^\circ\text{C}$. Maleaattisuola valmistettiin liuottamalla yhdiste eetteriin ja lisäämällä ylimäärin maleiinihapon eetteriliuosta. Maleaattisuola kiteytettiin uudelleen metanolin ja eetterin seoksesta, sp. $150-151^\circ\text{C}$.

Esimerkki D

Trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-q]kinoliinin valmistus

0,3 g trans-dl-2-asetyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-q]kinoliinia liuotettiin 15 ml:aan metanolia, ja liuokseen lisättiin 2 ml 2-n NaOH -vesiliuosta. Hydrolysointiseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpikehässä 45 min. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä, ja alkalinen kerros uutettiin kloroformin ja isopropanolin seoksella. Orgaaninen uute erotettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl -vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännöksenä ohutkerroskromatografisesti yhtenäinen yhdiste. Jäännös liuotettiin eetteriin, ja liuokseen lisättiin ylimäärin maleiinihapon eetteriliuosta. Saatu kumimainen sakka eristettiin, liuotettiin metanoliin, ja liuokseen lisättiin eetteriä, jolloin siitä saostui kiteinen sakka. Näin saatu trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-q]kinoliinimaleaatti sulii 190°C :ssa (hajosi).

Esimerkki E

1-n-propyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-kinolinonin ja 1-n-propyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(1H)-kinolinonin valmistus

Sekoitettiin yhteen 4,4 g 4-bentsoyylioksisykloheksanonia [valmistettu E.R.H.Jones'in ja F. Sondheimer'in menetelmällä, J.Chem. Soc., 615 (1949)] 2,5 ml n-propyyliamiinia ja 100 ml tolueenia. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä typpikehässä Dean-Stark-vesiloukulla varustetussa laitteessa noin 2 tuntia. Sitten reaktioseosta kuumennettiin veden poistamiseksi palautusjäähdyttämällä vielä 2 tuntia molekyyliseulan läsnäollessa. Reaktioseos jäähdytettiin, ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Jäännökseen lisättiin 4 ml metyyliakrylaattia ja 100 ml dioksaania, ja seosta keitettiin palautusjäähdyttämällä yön yli

typpikehässä. Reaktioseos jäädytettiin jälleen, ja haihtuvat aineosat poistettiin tyhjöissä. Kromatografoimalla saatu jäännös eetteriliuosena 200 g:lla florisilia ja käyttäen eetteriä eluenttina saatiin 1-n-propyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-kinolinonin ja 1-n-propyyli-6-bentsoyylioksi-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(1H)-kinolinonin seosta. Saanto: 2,15 g.

Esimerkki F

Trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo/3,4-g/kinoliinin valmistus

Seos, jossa oli 10 ml n-propyyliamiinia ja 400 ml tolueenia, jäädytettiin jäävesihauteessa, siihen lisättiin tipoitain 16,5 g etyyli-d-(bromimetyyli)-akrylaattia 50 ml:ssa tolueenia. Seosta sekoitettiin jäädyttäen 25 min. Sitten seokseen lisättiin tipoitain 11 g 4-bentsoyylioksisykloheksanonia liuoksena 75 ml:ssa tolueenia. Saatua seosta kuumennettiin typpikehässä palautusjäädyttäen 23 tuntia. Pystyjäädyttäjä oli varustettu Soxhlet-uuttolaitteella, jossa oli 5A-molekyyliseulaa veden poistamiseksi. Reaktioseos jäädytettiin, ja jäähtynyt seos suodatettiin. Haihduttamalla suodos saatiin jäännös, joka koostui 1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-bentsoyylioksi-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrokinoliinin ja 1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-bentsoyylioksi-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydrokinoliinin seoksesta. Jäännös liuotettiin eetteri-kloroformiseokseen ja saatu liuos kyllästettiin HCl-kaasulla 0-5°C:ssa. Muodostuneen kiteisen hydrokloridisuolan päältä dekantoitiin liuotin, ja suola liuotettiin 100 ml:aan metanolia. Liuokseen lisättiin 300 ml tetrahydrofuraania, ja liuos jäädytettiin jäävesihauteessa. Jäädytettyyn reaktioseokseen lisättiin annoksina sekoittaen 15 g syaaniboorihydridiä. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin vielä 1,25 tuntia, sitten siihen lisättiin laimeata natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Alkalinen vesifaasi uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla, etyyliasetattiutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-bentsoyylioksidekahydrokinoliinia. Yhdiste liuotettiin metanolin (400 ml) ja 2-n NaOH-vesiliuoksen (100 ml) seokseen. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpikehässä 64 tuntia, sitten haihtuvat aineet haihdutettiin tyhjöissä. Saatua jäännös suspendoitiin 800 ml:aan etanolia 15 ml:aan 12-n HCl-vesiliuosta. Esteröintiseosta kuumennettiin palautusjäädyttäen, ja siitä poistettiin tislaamalla noin 300 ml liuotinta. Siihen lisättiin

300 ml etanolia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 26 tuntia 3A-seulaa sisältävällä Soxhlet-loukulla varustetussa laitteessa. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, ja alkalinen seos uutettiin useita kertoja kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla kloroformi saatiin jäännöksenä 10,3 g yhdistettä, joka puhdistettiin kromatografoimalla 150 g:lla florisilia käyttären eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (2-10 %) metanolia. Edellä olevassa reaktiossa syntyneitä trans-dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia saatiin eluaattifraktioista puhtaana tuotteena.

Liuokseen, jossa oli 8,8 g trans-dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-hydroksidekahydrokinoliinia ja 400 ml metyleenidikloridia, lisättiin 4l g natriumasetta. Sitten lisättiin 10,8 g pyridiinihydrokloridikromitrioksidiseosta, ja saatua seosta sekoitettiin noin 22 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Saatua jäännös liuotettiin kloroformiin, ja liuos kromatografoitiin 150 g:lla florisilia käyttären eluointiin kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (1-2 %) metanolia. Ohutkerroskromatografisesti trans-dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-okso-7-(dimetyyliaminometyleeni)dekahydrokinoliinia sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin jäännöksenä 3,48 g 6-oksoyhdistettä. Se liuotettiin 100 ml:aan toluenia, jossa oli 25 ml dimetyyliformamidin dimetyyliasetta. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären tyypikehässä 44 tuntia, sitten seoksen annettiin seistä huoneen lämpötilassa 4 vrk. Haihtuvat aineet poistettiin tyhjössä, ja jäännös, joka sisälsi reaktiossa muodostunutta trans-dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-okso-7-(dimetyyliaminometyleeni)dekahydrokinoliinia, puhdistettiin kromatografoimalla kloroformiliuoksena florisililla käyttären eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (2-5 %) metanolia. Fraktiot, joiden ohutkerroskromatografisesti osoitettiin sisältävän haluttua 7-dimetyyliaminometyleeniyhdistettä, yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä.

Valmistettiin glysiinin kalsiumsuola saattamalla 280 g kaliumhydroksidia reagoimaan vedettömän etanolin (50 ml) kanssa. Seokseen lisättiin 1,3 g trans-dl-1-n-propyyli-3-etoksikarbonyyli-6-okso-7-(dimetyyliaminometyleeni)dekahydrokinoliinia, ja seosta kuumennettiin

palautusjäähdyttäen typpikehässä noin 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä. Jäännökseen lisättiin 50 ml etikkahappoanhydridiä, ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen typpikehässä noin 45 min, jolloin syklisaatio, dekarboksylaatio ja asetylaatio tapahtuivat yhdessä vaiheessa. Reaktioseos jäähdytettiin, ja haihtuvat aineet poistettiin tyhjässä. Jäännökseen lisättiin natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja saatu alkalinen vesifaasi uutettiin kloroformilla. Kloroformiute erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla kloroformi ja kromatografoimalla jäännös 35 g:lla florisilia käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (0-1%) metanolia saatiin fraktioita, jotka ohutkerroskromatografian mukaan sisälsivät reaktiossa muodostunutta trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia. Fraktiot yhdistettiin, liuotin haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin eetteriin. Eetteriliuokseen lisättiin ylimäärin maleiinihapon eetteriliuosta. Saatu sakka, trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinin maleaattisuola kiteytettiin uudelleen metanoli-eetteriseoksesta, sp. 179-180°C. Saanto: 280 mg.

Analyysi: laskettu: C 61,59 H 7,19 N 6,25
saatu: C 61,32 H 6,97 N 6,53.

690 mg trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinimaleaattia liuotettiin etanoliin, ja liuos lisättiin liuokseen, joka sisälsi ylimäärin natriumetylaattia etanolissa. Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tuntia, sitten se laimennettiin vedellä ja vesiseos uutettiin kloroformilla. Kloroformiute erotettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla kloroformi saatiin trans-dl-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia. Vapaan emäksen sp. 163-164°C (etanolista).

Analyysi, laskettu: C 70,31 H 9,02 N 9,65
saatu: C 70,22 H 8,91 N 9,94.

Noin 0,5 g trans-dl-5-n-propyyli-7-etoksikarbonyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia liuotettiin 75 ml:aan tetrahydrofuraania. Liuokseen lisättiin pieninä annoksina 1 g litiumaluminiumhydridiä. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin vielä 2,25 tuntia, minkä jälkeen ylimääräinen litiumaluminiumhydridi hajotettiin lisäämällä etyyliasetaattia ja mahdollinen organometallisuola hajotettiin lisäämällä 10-%:ista NaOH-vesiliuosta. Saatu seos laimennettiin

vedellä ja uutettiin useita kertoja kloroformilla. Kloroformiuutteet erotettiin, ja yhdistetyt utteet pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännöksenä trans-dl-1-5-n-propyyli-7-hydroksimetyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia, sp. 1878-180°C (etyyliasettaatti-eetteriseoksesta).

Analyysi, laskettu:	C	72,54	H	9,74	N	11,28
saatu:	C	72,30	H	9,72	N	11,05.

Noin 0,4 g trans-dl-5-n-propyyli-7-hydroksimetyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia liuotettiin 25 ml:aan pyridiiniä. Liuokseen lisättiin 0,5 ml metaanisulfonyylikloridia, ja seosta sekoitettiin 45 min huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennettiin vedellä ja siihen lisättiin riittävästi 14-n NH₄OH-vesiliuosta reaktioseoksen saamiseksi alkaliseksi. Seos uutettiin useita kertoja etyyliasettaatilla. Yhdistetyt etyyliasettaattiuutteet pestiin ensin vedellä ja sitten kyllästetyllä NH₄Cl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin 30 g:lla florisilia käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (2-4 %) metanolia. Fraktiot, joiden ohutkerroskromatografisesti osoitettiin sisältävän haluttua metaanisulfonyyliesteriä, yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjöissä. Saatu jäännös kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin trans-dl-5-n-propyyli-7-mesyylioksimetyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydropyrrolo[3,4-g]kinoliinia, sp. 150°C (hajoaa).

Lopputuotteet

Esimerkki 1

Trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinin valmistus vastaavasta 2-asetyyliyhdisteestä

1,2 g trans-dl-2-asetyyli-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinimaleaattia suspendoitiin 100 ml:aan metanolia, ja suspensioon lisättiin 10 ml 2-n NaOH-vesiliuosta. Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tyypikehässä noin 35 min, sitte lisättiin laimeata NaOH-vesiliuosta. Saatu alkalinen liuos uutettiin useita kertoja kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin, Haihduttamalla kloroformi saatiin 400 mg kiteistä ainetta, sp. 190-196°C (hajosi). Se liuotettiin kloroformiin ja kromatografoitiin 30 g:lla florisilia käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (2-5 %) metanolia. Eluoitu toinen suuri komponentti oli trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini. Tätä yhdistet-

tä sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä jäännös eetteristä saatiin trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinia, sp. 200-222°C (hajooa).

Saanto: 80 mg.

Analyysi, laskettu: C 75,74 H 9,53 N 14,72
saatu: C 75,88 H 9,28 N 14,55.

Noudattaen edellä kuvattua menetelmää trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini (4,8 g) hydrolysoitiin laimealla NaOH-vesiliuoksella. Saatu trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini puhdistettiin kromatografoimalla florisililla käyttäen eluenttina kloroformia, joka sisälsi kasvavia määriä (2-10 %) metanolia. Fraktiot, joiden ohutkerroskromatografisesti osoitettiin sisältävän haluttua tuotetta, yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin metanoli-eetteriseoksesta, jolloin saatiin 245 mg kiteistä trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinia, sp. 169-171°C, (hajooa). NMR-piikit kohdissa 52,384 ja 510 cps (CDCl₃)

Analyysi, laskettu: C 64,65 H 7,84 N 8,38
saatu: C 64,40 H 7,62 N 8,12.

Esimerkki 2

Trans-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinin valmistus

Trans-dl-2-asetyyli-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinia (esimerkistä B) liuotettiin 20 ml:aan metanolia, ja liuokseen lisättiin 3 ml 2-n NaOH-vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa typpikehässä 65 min. Sitten seokseen lisättiin vettä, ja se uutettiin useita kertoja kloroformilla. Kloroformiuutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin. Haihduttamalla kloroformi saatiin jäännös, joka oli ohutkerroskromatografisesti yhtenäinen. Jäännös, joka koostui reaktiossa saadusta trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinista, liuotettiin eetteriin ja liuokseen lisättiin ylimäärin maleiinihapon eetteriliuosta, jolloin muodostui emäksen maleaattisuola. Se suodatettiin ja kiteytettiin eetteri-metanoliseoksesta. Saatiin trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinimaleaattia, sp. 168-170°C (hajooa). Saanto: 215g.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä Parkinsonin taudissa tutkittiin 6-hydroksidopamiinivammaisilla rotilla suoritetuissa kääntymiskäyttämiskokeissa. Tässä kokeessa käytettiin nigroneo-striataalivammaisia rottia, jotka oli preparoitu Ungerstedt'in ja Arbuthnott'in menetelmällä, Brain Res, 24, 485 (1970). Yhdiste, jolla on dopamiinivaikutusta, saa rotan pyörimään vaurion suhteen vastakkaiseen suuntaan. Vaihtelevan latenssiperiodin jälkeen lasketaan eri yhdisteillä saatu käännösten lukumäärä 15 minuutin aikana.

Farmakologiset kokeet

Seuraavassa taulukossa on esitetty edustavilla kaavan I mukaisilla yhdisteillä rotan kääntymiskokeessa saadut tulokset. Yhdisteet liuotettiin veteen ja injektoidiin intraperitoneaalisti annostasolla 1 mg/kg. Taulukon sarakkeessa 1 on yhdisteen nimi, sarakkeessa 2 sellaisten koe-eläinten %-määrä, joilla esiintyi kääntymiskäyttämistä, ja sarakkeessa 3 on keskimääräinen kääntymisluku ensimmäisinä 15 minuutteina latenssiperiodin jälkeen.

Taulukko 1

<u>Yhdisteen nimi</u>	<u>Rottien %-määrä, joilla oli kääntymiskäyttämistä</u>	<u>Käännösten keskimääräinen luku/rotta</u>
trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo [3,4-g] kinoliinimaleaatti	100	169
trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo [3,4-g] kinoliinimaleaatti	33	20

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös prolaktiini-inhibiittoreita, ja sellaisina niitä voidaan käyttää ehkäisemään sopimatonta laktaatiota, kuten synnytyksen jälkeistä maidoneritystä ja maidon liikavalumista. Niiden käyttömahdollisuuden osoittamiseksi prolaktiinin tasoa alentavina aineina tiloissa, joissa on toivottua alentaa prolaktiinitasoa, suoritettiin kaavan I mukaisilla yhdisteillä seuraava koe.

Sprague-Dawley-kantaa olevia aikuisia urosrottia (paino noin 200 g) pidettiin ilmastoidussa huoneessa säädetyissä valaistusolosuhteissa (valaistus klo 6 - 20), ja ne saivat laboratoriorehua ja vettä ad libitum. Jokainen rotta sai intraperitoneaalisen injek-

65248

tiona 2,0 mg reserpiiniä vesisuspensionona 18 tuntia ennen koeyhdisteen antamista. Reserpiinin tarkoituksena oli pitää prolaktiinitasot tasaisen korkeina. Koeyhdisteet liuotettiin 10-%:iseen etanoliin ja injektoitiin intraperitoneaalisti annoksina 0,5 ja 5 mg/kg. Kumpaakin yhdistettä annettiin kummallakin annostasolla 10 rotan ryhmällä ja 10 rotan kontrolliryhmä sai vastaavan määrän 10-%:ista etanolia. Tunnin kuluttua käsittelystä rotat tapettiin katkaisemalla niiden kaula, ja 150 µl:sta seerumia määritettiin prolaktiini.

Prolaktiinitasojen erotus käsitellyillä rotilla ja kontrollirotilla jaettuna kontrollirottien prolaktiinitasolla osoittaa kaavan I mukaisten yhdisteiden aikaansaaman prosentuaalisen prolaktiini-inhibition. Seuraavassa taulukossa 2 on esitetty nämä inhibitiot. Sarakkeessa 1 on yhdisteen nimi, sarakkeissa 2 ja 3 inhibitiot annostasolla 0,5 ja 5 mg/kg.

Taulukko 2

Yhdisteen nimi	Prolaktiini-inhibitio annostasolla	
	0,5 mg/kg	5 mg/kg
trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini-maleaatti	----	95
trans-dl-5-metyyli-4,4a,5,6,7,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliini-maleaatti	23	90

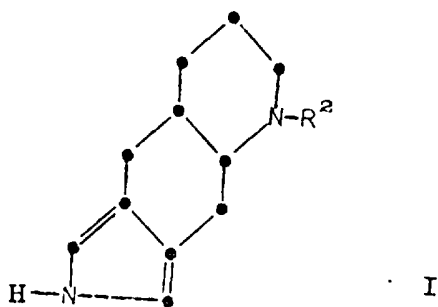
Käytettäessä kaavan I mukaista yhdistettä prolaktiinin inhibitiioon tai Parkinsonin taudin käsittelyyn tai muuhun farmakologiseen tarkoitukseen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa annetaan Parkinsonin taudista kärsivälle tai prolaktiini-inhibitiota tarvitsevalle henkilölle riittävä määrä halutun vaikutuksen aikaansaamiseksi. Edullisin antotapa on suun kautta. Jos käytetään parenteraalia lääkehoitoa, niin lääke annetaan sopivasti ihonalaisena ruiskeena sopivan farmaseuttisen valmisteen muodossa. Muut antotavat, kuten intraperitoneaali, intramuskulaari ja intravenöösi ovat yhtä tehokkaita. Varsinkin intravenöössissä ja intramuskulaarisessa annossa käytetään vesiliukoista farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Suun kautta annettaessa yhdiste on joko vapaana emäksenä tai sen suolana, ja se voi olla myös sekoitettuna sopivien farmaseuttisten täyteaineiden kanssa ja muodostettuna

65248

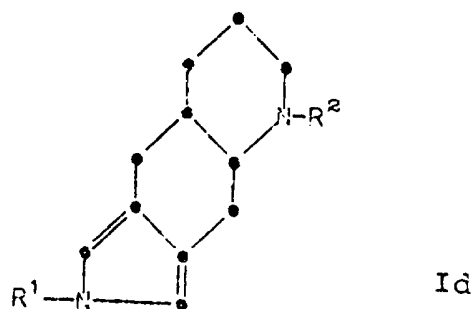
tableteiksi tai täytettynä kapseleihin. Oraali annos on noin 0,01-10 mg/kg potilaan painoa ja parenteraali annos on noin 0,0025 - 2,5 mg/kg. Intraperitoneaaleilla annoksilla 10-30 mg/kg trans-dl-5-n-propyyli-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinihydrokloridia ei esiintynyt kuolintapauksia, mutta annokset 100-300 mg/kg olivat tappavia, mikä osoittaa, että LD₅₀ on alueella 30-100 mg/kg.

Patenttivaatimukset:

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten trans-dl-5-alkyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]kinoliinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



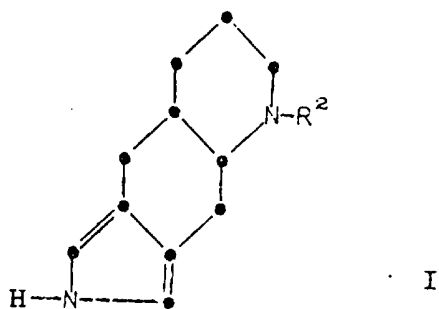
jossa R^2 on C_1-C_3 -alkyyli ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdiste, jolla on kaava



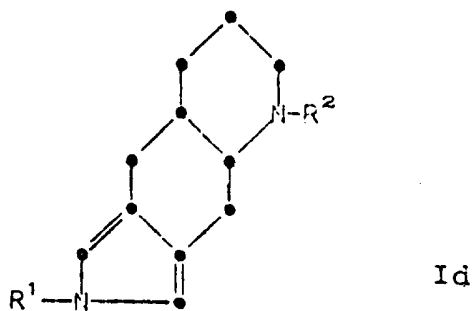
jossa R^2 merkitsee samaa kuin edellä ja R^1 on (C_1-C_3) alkyyli-CO, saatetaan reagoimaan emäksen kanssa, ja saatu yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditio-suolaksi.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara trans-dl-5-alkyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pyrrolo[3,4 g] kinaliner med den allmänna formeln



vari R^2 är C_1 - C_3 -alkyl, och farmaceutiskt godtagbara syra-additions-salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



vari R^2 har ovan nämnda betydelse och R^1 är (C_1 - C_3) alkyl-CO, om-sätts med en bas, och den erhållna föreningen med formeln I över-förs, ifall önskvärt, i ett farmaceutiskt godtagbart syra-additions-salt.

Viltepubliceringar-Anförda publikationer