

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)
190703

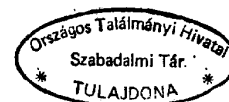
Bejelentés napja: (22) 1982.10.15. (21) (3285/82)

Elsőbbsége: (32) 1981.10.16 1982.06.25.
(31) (6631/81) (3927/82)
(33) Svájc

Közzététel napja: (41) (42) 1983.10.28.

Megjelent: (45) 1988.08.01.

Nemzetközi osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 221/06
C 07 K 401/12
A 61 K 31/445



Feltalálók: (72)
dr. Nordmann René, Bazel,
dr. Petcher Trever J., Binningen,
Svájc

Szabadalmas: (73)
Sandoz A.G., Bazel,
Svájc

(54) ELJÁRÁS ÚJ 1,2,3,4,4A,5,10,10A-OKTAHIDRO-
-BENZO(G)KINOLIN SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új benzofgkinolinok és sóik előállítására. A képletben az A és B gyűrű transzanellációjú,

R₁ és R₂ egyike hidrogénatomot, a másik hidroxil-, benzoiloxi- vagy metoxicsoportot jelent;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₄ karboxilcsoport, hidroxil-metilcsoport, metoxi-piridil-amino-karbonil-csoport vagy -CH₂SR₆, -NHSO₂N(R₆)R₇ vagy -COOR₅ általános képletű csoport, ezekben a képletekben:

R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₆ és R₇ egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport és

R₈ 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületek a prolaktin-kiválasztást gátolják.

190703

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzof[gl]kinolin-származékok, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány szerinti I általános képletű benzo[gl]kinolinok A és B gyűrűje transz-anellációjú, és a képletben

R₁ és R₂ egyike hidrogénatomot, a másik hidroxil-, benzoiloxi- vagy metoxicsoportot jelent;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₄ karboxilcsoport, hidroxil-, metilcsoport, metoxi-piridil-amino-karbonil-csoport vagy -CH₂SR₆, -NHSO₂N(R₆)R₇ vagy -COOR₅ általános képletű csoport, ezekben a képletekben:

R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R₆ és R₇ egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport és

R₈ 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az I általános képletben a következő jelentések, valamint jelentéskombinációk, előnyösek:

(1) R₁ és R₂: az egyik hidrogénatom, a másik hidroxilcsoport,

(2) R₃: 1-4 szénatomos alkilcsoport, különösen n-propilcsoport,

(3) R₄: karboxilcsoporttól eltérő és különösen -CH₂SR₆ vagy -NHSO₂N(R₆)R₇, legelőnyösebben -NHSO₂N(R₆)R₇ általános képletű csoport,

(5) R₆ etilcsoport és R₇ etilcsoport,

(6) R₈ metilcsoport.

A találmány szerinti I általános képletű benzo[gl]kinolinok egy csoportját alkotják azok a vegyületek, melyek képletében

R₁ 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₄ hidroxil-, metil-, metoxi-piridil-, amino-karbonil-csoport, -CH₂SR₆, -NHSO₂N(R₆)R₇ általános képletű csoport, R₁, R₂, R₆, R₇, és R₈ az I általános képletre megadott csoportokat jelent.

A találmány szerinti vegyületek létezhetnek szabad formában, vagy só formájában. A találmány magába foglalja mind a szabad formát, mind a sókat, különösen a gyógyászatilag elfogadható sókat. Gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sók például a hidrokloridok és maleátok.

A találmány szerinti vegyületek benzo[gl]kinolin gyűrűjének 3-as helyzetében (R₄ az I általános képletben) a szubsztituens α - vagy β -helyzetű lehet. Mivel a gyűrű transz-konfigurációjú (azaz az A és B gyűrű az I általános képletben transzanellációjú, ennek következtében a 4a- és 10a-hidrogénatomok egymáshoz viszonyítva szintén transz-helyzetűek) a találmány szerinti vegyületek négy izomer formájában léteznek, két enantiomer-párt alkotva. Ahol további szubsztituensek vannak jelen, vagy szubsztituensek maguk is tartalmaznak optikailag aktív centrumokat, további izomerek lehetségesek. Jelen találmány

magába foglalja az egyes izomereket, valamint a racémátokat (azaz az egyes enantiomer izomer párok elegyeit) és más izomerelegyeket.

5 Az I általános képletben csak a 3-as, 4a- és 10a-helyzetben vannak optikailag aktív centrumok, így 4 izomer létezik (1a-1d általános képletek). Az I általános képletre vonatkozóan a találmány magába foglalja az egyes izomereket, például az 1a, 1b, 1c vagy 1d izomereket, ezek elegyeit, különösen az 1a és 1b vagy az 1c és 1d racémátokat.

10 Gyógyászati célra a találmány szerinti vegyületek egyes izomerjei és racémájai előnyösek.

A leírásban és az igénypontokban a racém elegyeket a jelenlévő két enantiomer egyikének nevével (például 3 α , 4 α , 10 β vagy 3 β , 4 α , 10 α), valamint az ehhez kapcsolódó „racémát” szóval jelöljük.

A találmány szerinti szabad vagy só formában lévő vegyületeket a következőképpen állítjuk elő:

a) az I¹ általános képletű vegyületek előállítására - ebben a képletben

R₁' és R₂' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metoxi-csoport azzal a megkötéssel, hogy R₁' és R₂' egyidejűleg nem lehet hidrogénatom,

30 R₄' hidroxil-, metil-, metoxi-piridil-amino-karbonil-csoport, -CH₂SR₆ vagy -COOR₅ általános képletű csoport, és

R₃ és R₈ jelentése az I általános képletnél megadott -

35 egy II általános képletű vegyületről - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, X benzil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és R₁', R₂' és R₄' jelentése az I¹ képletre megadott - az -OX csoportot redukálva lehasítjuk;

40 b) az I² általános képletű vegyületek előállítására - ebben a képletben az

A és B gyűrű transz-anellációjú, R₄' -NHSO₂N(R₆)R₇ általános képletű csoport,

45 R₃, R₆ és R₇ jelentése az I általános képletnél megadott és

R₁' és R₂' jelentése az I¹ általános képletnél megadott - egy III általános képletű vegyületek

50 - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₁', R₂' és R₃ jelentése az I³ képletnél megadott - egy α -minoszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, például egy IVa általános képletű vegyülettel - ebben a képletben R₆ és R₇ jelentése az I általános képletnél megadott - vagy reakcióképes származékával reagáltatunk; majd kívánt esetben

(1) egy I² általános képletű vegyület előállítására - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₃' 1-4 szénatomos alkilcsoport és R₁', R₂' és R₄' jelentése az I¹ általános képletnél megadott - egy I¹ általános képletű vegyület 1-es helyzetébe

65

kilézéssel 1-4 szénatomos alkilcsoportot viszunk be;

(2) egy I^a általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, és R₁' és R₂' jelentése az I^a általános képletnél megadott és R₃ jelentése az I általános képletnél megadott - előállítására egy V általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, Z észterezett karboxilcsoportot, R₁', R₂' és R₃ jelentése az I^a általános képletnél megadott - hidrolizálunk;

(3) egy I^b általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₁'' és R₂'' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R₁'' és R₂'' legalább egyike hidroxilcsoport és

R₃ és R₄ jelentése az I általános képletnél megadott - előállítására egy VI általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú,

R₁'' és R₂'' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metoxilcsoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy R₁'' és R₂'' legalább egyike metoxilcsoport és R₃ és R₄ jelentése az I általános képletnél megadott -, étercsoportját hasítjuk;

(4) egy I általános képletű 6- vagy 7-hidroxi- vagy metoxi-transz-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin, amely a 3-helyzetben metoxi-piridil-amino-karbonil-csoporttal szubsztituált, előállítása egy I általános képletű 6- vagy 7-hidroxi- vagy -metoxi-transz-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolint, mely 3-as helyzetben karboxilcsoporttal vagy annak reakcióképes származékával szubsztituált, amino-metoxi-piridinnel reagáltatunk;

(5) olyan I általános képletű benzo[g]kinolin előállítására, amelynek képletében R₁ vagy R₂ benzoiloxi-csoport, olyan I általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁ vagy R₂ hidroxil-csoport, benzoilezünk; és a kapott benzo[g]kinolint vagy benzo[g]kinolin-észtert szabad formájában vagy sójaként elkülönítjük.

Az a) és b), valamint (1)-(5) eljárásokat ismert módon valósítjuk meg.

Az a) eljárásban a II általános képletben az -OX csoportot redukív úton, például cinkkel és ecetsavval végzett redukcióval hasíthatjuk le.

Az (1) eljárás szerint az 1-helyzetű szubsztituens bevitele például alkilezéssel vagy acilezéssel történhet. Egy 1-4 szénatomos alkilcsoportot például közvetlen alkilezéssel, redukív alkilezéssel vagy acilezéssel kapott amid redukciójával vihetünk be.

A közvetlen alkilezést például egy R₃'-Q általános képletű vegyülettel végezhetjük - ebben a képletben Q kilépőcsoport és R₃' 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Alkalmos kilépőcsoport például a klór-, bróm- és jódatom, valamint szerves szulfonsavmaradékok, mint a metil- vagy p-toluol-szulfoniloxicsoprotok. A reakciót előnyösen savmegkötő jelenlétében, például alkálifém vagy alkáliföldfém-karbonát jelenlétében a közömbös szerves oldószerben vagy hígító-szerben, így például dimetil-formamidban végezzük.

10 A redukív alkilezés például R₃''CHO általános képletű aldehiddel - ebben a képletben R₃'' jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - való reakcióval, majd a termék például egy megfelelő katalizátor, így palládium-szén jelenlétében végzett hidrogénezéssel történhet. A reakciót előnyösen iners szerves oldószer vagy hígítószer, például a megfelelő R₃''-CH₂OH általános képletű alkohol jelenlétében, légköri vagy kicsit megnövelt nyomás alatt végezzük.

Az alkilezést acilezéssel és redukcióval úgy végezzük például, hogy egy R₃''COHal általános képletű savhalogeniddel - ebben a képletben R₃'' jelentése a fenti és Hal klór- vagy brómatomot jelent - acilezünk, majd például lítium-alumínium-hidriddel vagy diboránnal redukálunk.

30 A b) eljárásnál az acilezést egy megfelelő szulfaminsavval, például egy IVa általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes származékával végezzük. Alkalmos reakcióképes származékok a megfelelő savkloridok vagy savbromidok. A reakciót alkalmasan szerves bázis, például trietil-amin jelenlétében, iners, szerves oldószerben vagy hígító-szerben, például kloroformban, környezeti, vagy annál kicsit magasabb hőmérsékleten hajtjuk végre.

40 A (2) eljárás szerinti hidrolízishez használhatunk megfelelő lúgot vagy savas körülmények között, például trifluoecetsav jelenlétében is végezhetjük.

A (3) eljárásnál az éterhasítás például 45 hidrogén-bromiddal, bór-tribromiddal vagy nátrium-tiometiláttal, iners szerves oldószerben vagy hígító-szerben, így például metilén-dikloridban vagy dimetilformamidban történhet. A reakciót alkalmasan például -70 50 és 0 °C közötti (HBr vagy BBr₃) vagy 100° és a forráspont közötti (NaSCH₃) hőmérsékleten végezhetjük. Az így kapott hidroxilcsoportokat tovább alakíthatjuk más szubsztituált származékká a szokásos módon, például a 55 következő, (5) eljárás szerinti benzoilezéssel.

A (4) és (5) eljárás szerinti amidálást vagy észterezést ismert módon, például amikor hidroxilcsoportokat benzoilezünk, a kiválasztott sav reakcióképes származékával, például kloridjával vagy anhidridjével való reagáltatással, vagy ahol a 3-helyzetű karboxilcsoportot amidáljuk vagy észterezzük, például a megfelelő 3-karbonsav-halogenid vagy anhidrid és a kiválasztott amin vagy alkohol 65 reakciójával végezzük.

A fenti eljárásokban használt kiindulási anyagok, például a II, III V és VI általános képletű vegyületek az I általános képletű vegyületekkel kapcsolatban ismertetett izomerek formájában létezhetnek. A fenti eljárások kiindulási anyaga lehet egyik vagy másik tiszta enantiomer, ezek elegye, különösen ezek racém elegye. Előnyösen racém formájú kiindulási anyagokat alkalmazunk. Ezeket a későbbiekben ismertetett módon állíthatjuk elő.

Ha a kiindulási anyag diasztereomer elegyből indulunk ki, akkor a terméket is diasztereomer elegy formájában kapjuk.

A diasztereomereket elválaszthatjuk például kromatográfiás módszerekkel, így diasztereomer szennyezőktől mentes racémátokat kapunk. A kapott racémátokat ismert izolálási módszerekkel, például optikailag aktív savval való sóképzéssel és a kapott diasztereomer só elválasztásával tiszta optikailag aktív enantiomerekre választhatjuk szét.

A találmány szerinti vegyületeket a reakcióelegyből szabad formában vagy só formájában, például savaddíciós só formájában különíthetjük el. A kapott sókat szabad vegyületté, és a szabad vegyületeket sóvá alakíthatjuk.

Az a) eljárás kiindulási anyagai ismert módon, például a II általános képletű vegyületek az [A] reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

Az [A] reakcióvázlaton az R₁' , R₂' és X jelentése az I' általános képletnél megadott, mindegyik Y 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aril-, különösen fenilcsoport, vagy a két Y együtt 3-4 szénatomos alkilencsoport és R₁₁ 1-4 szénatomos alkil-, különösen metil-, izopropil- vagy terc-butilcsoport.

A reakcióvázlaton szereplő reakciók mindegyikét ismert módon, például a későbbiekben a példákban ismertetett módon végezzük. A VII általános képletű vegyületek ismertek vagy az ismert eljárásokkal analóg módon előállíthatók.

Az 1f) példa magyarázata szerint az utolsó előtti lépés terméke (az V' általános képletű vegyület, melyben az A és B gyűrű cisz- vagy transz-anellációjú) csak nyomokban tartalmazza az V'' ' racémátot. Azonban az V'' ' racémát mennyisége epimerizációval, például alkalikus közegben, így például az 5a) példában leírtak szerint, növelhető. Az epimerizációs reakcióhoz R₁₁ előnyös jelentése metilcsoport.

Bár a racémátok kényelmesen elkülöníthetők V' általános képletű vegyületek formájában, azonban az elválasztás kívánt esetben a szintézis során később is elvégezhető. Hasonlóképpen az V'' ' és V'' ' általános képletű racémátok közvetlenül felhasználhatók a következő lépéshez, vagy szétválaszthatók tiszta enantiomerekre és a további reakciókat az egyes enantiomerekkel végezzük.

Az V' általános képletű vegyületek, melyekben az A és B gyűrű transz-anellációjú, V általános képletű vegyületek. Ha a -COOR₁₁ általános képletű csoport fiziológiásan hidrolizálható és elfogadható, ezek a vegyületek a II általános képletű vegyületek körébe tartoznak. A további II általános képletű vegyületeket az V általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő:

10 (I) redukcióval olyan II általános képletű vegyületeket kapunk, melyekben R₄' - CH₂OH-csoport;

(II) az i) szerint kapott vegyületeket mezielvezve 3-helyzetben CH₃SO₂OCH₂-csoportot tartalmazó, majd egy R₆SH általános képletű vegyülettel reagáltatva a mezil-származékot R₄' helyén -CH₂SR₆ általános képletű csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületet állíthatunk elő;

20 (III) amidálással R₄' helyén metoxi-piridil-amino-karbonil-csoportot tartalmazó II általános képletű vegyületek állíthatók elő;

(IV) átészterezéssel további, R₄' helyén észterezett karboxilcsoportot tartalmazó II általános képletű vegyületeket kapunk.

Az i-(IV) reakciókat ismert módon, például a későbbiekben leírt példákban ismertetett módon végezhetjük.

30 A III általános képletű vegyületek V általános képletű vegyületekből szokásos módszerekkel, például Curtius-reakcióval állíthatók elő.

Megállapítható, hogy bizonyos I általános képletű vegyületek gyógyászati felhasználhatóságuk mellett még mint további I általános képletű vegyületek előállításának értékes közbelső termékei is jelentősek. Így az I¹, I² és I³ általános képletű vegyületek a

40 (3) eljárás, az I⁴ általános képletű vegyületek pedig a (4) eljárás kiindulási anyagai.

A következő példák bemutatják a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárásokat. Ezekben a példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

DMF	dimetil-formamid
HMPT	hexametil-fosfortriamid
MeOH	metanol
EtOH	etanol
50 THF	tetrahidrofurán
MS	tömeg-spektroszkópia

1. példa

55 3alfa-Metoxi-karbonil-6-metoxi-1,2,3,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racémát)

3,5 g 1-metoxi-3alfa-metoxi-karbonil-6-metoxi-1,2,3,-4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racémát) 35 ml ecetsavval és 18 ml vízzel készült oldathoz 17 g cinkport adunk. A reakcióelegyet kb. 15 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük és bepároljuk. A maradékot metilénkloriddal

felvesszük, újra szűrjük és a maradékot metilén-kloriddal mossuk. A szűrletet 1 n vizes kálium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga olaj formájában, mely állás közben kristályosodik. Olvadáspontja 66-68°C.

A fenti reakció kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő:

a) 1,1-bisz(Feniltio)-5-metoxi-2-tetralon:

70 g 5-metoxi-2-tetralon, 150 g benzol-szulfonsav-S-fenilészter és 120 g nátrium-acetát elegyét 24 óra hosszat keverjük, 1,1 liter metanolban, szobahőmérsékleten. A cím szerinti vegyület kikristályosodik a reakció közben, és a reakcióelegyből térfogatának felére való bepárlásával nyerjük ki, 10 °C-ra hűtés után, szűréssel. Olvadáspontja 139-141 °C

b) béta-(1,2,3,4-Tetrahidro-1,1-bisz)feniltio(-2-oxo-5-metoxi-3-naftil)-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter:

53 ml 1,6 n hexános butil-lítium oldathoz 12,6 ml diizopropil-amin 240 ml dietilészterrel készült oldatát adjuk -70 °C-on. Az elegyet 15 perc alatt hagyjuk -20 °C-ra melegedni, majd -90 °C hűtjük. Az a) eljárásban kapott termékből 23,4 g-ot 250 ml THF és 25 ml HMPT elegyében oldva olyan ütemben csepegtetünk hozzá, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen -70 °C fölé. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet -70 °C-on állni hagyjuk 60 percig, és ezután 19,8 g 2-bróm-metakrilsav-terc-butilésztert adunk hozzá 50 ml THF-ben oldva. A hőmérsékletet hagyjuk -20 °C-ra emelkedni és az elegyhez feleslegben vett 2 n sósavat adunk. A kapott elegyet metilénklorid és víz között megosztjuk, és a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kapjuk, mely -20 °C-on dietiléter és hexán elegyből kristályosodik. Olvadáspontja 120-121 °C.

c) béta-(1,2,3,4-Tetrahidro-2-oxo-5-metoxi-3-naftil)-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter:

140 g frissen amalgamált alumínium-rezeléket adunk a b) lépésben előállított termék 100 g-jához 2,7 liter THF és 300 ml víz elegyében. A reakcióelegyet 50 °C-ra melegítjük és 2 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. Az elegyet hűlni hagyjuk, és metilén-klorid hozzáadása után szűrjük. A maradékot néhányszor metilénkloriddal mossuk, a szűrletet bepároljuk és a maradékot diklór-metán és víz között megosztva extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A maradékot -20 °C-on dietiléter és hexán elegyből kristályosítjuk (elő-

nyösen a korábban kapott kristályokkal való beoltással), így a cím szerinti vegyületet kapjuk, olvadáspontja 95-95 °C.

d) béta-[1,2,3,4-Tetrahidro-2-(metoxi-imino)-5-metoxi-3-naftil]-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter:

79 g c) szerint kapott terméket, 41,5 g 10-O-metil-hidroxi-amin-hidrokloridot és 44,6 g dinátrium-hidrogén-foszfát bisz-hidrátot 4 óra hosszat keverünk szobahőmérsékleten 1,6 liter metanolban. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot metilénklorid és víz között megosztva extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk és a cím szerinti vegyületet hexánból kristályosítjuk. Olvadáspontja 72-73 °C.

e) béta-[1,2,3,4-Tetrahidro-2-(metoxi-amino)-5-metoxi-3-naftil]-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter

60 g d) lépésben kapott termékhez, melyet 2,2 liter metanolban oldunk, 52 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk. Ezután 7,5 n metanolos hidrogén-klorid oldatot csepegtetünk hozzá, hogy a pH-t 3 és 4 között tartjuk. A reakció 22 óra alatt befejeződik. A 30 pH-t puffer hozzáadásával 7-re állítjuk, és a reakcióelegyet bepároljuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, miközben a cím szerinti terméket kapjuk diasztereomer elegy formájában. A vékonyréteg-kromatográfiás analízis szerint az f) szerinti termék már kis mennyiségben jelen van.

f) 1-Metoxi-3-(terc-butiloxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,8a,10,10a-oktahidro-benzol[g] kinolin:

61,0 g e) lépés szerinti termékhez, melyet 1,2 liter metanolban oldunk 96,0 g kálium-hidrogén-foszfátot adunk. A reakcióelegyet 3 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk és metilén-klorid és víz között megosztva extraháljuk a maradékot. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és bepárlás után a cím szerinti terméket kapjuk barna olaj formájában. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat azt mutatja, hogy a termék négy enantiomer párt tartalmazó diasztereomer elegy. Ezeket az (A)-(D) képletek szemléltetik, mind a négy racemátot a két jelenlévő enantiomer egyikének szerkezete reprezentálja. (A) olvadáspontja 100-101 °C; (B) olvadáspontja 104-105 °C; (C) olvadáspontja 115-117 °C; (D) olvadáspontja 83-84 °C.

A kapott diasztereomer elegy főként a (B) és (D) képletű racemátokból áll, kevés (A) képletű racemátot és csak nyomnyi (C) képletű racemátot tartalmaz. A négy racemátot (A)-(D) közepes nyomású folyadékkroma-

tográfias módszerrel könnyen elválaszthatjuk.

g) 1-Metoxi-3alfa-karboxi-6-metoxi-1,2,3,4aalfa, -5-10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 5

Az f) lépésben kapott (B) képletű racemát 4 g-ját 40 ml trifluorecetsavban oldjuk és az oldatot 75 percig szobahőmérsékleten hagyjuk állni. A reakcióelegyet aztán bepároljuk és nagyvákuumban szárítjuk, így a cím szerinti vegyületet szürke szilárd anyag formájában kapjuk, melyet átkristályosítunk. Olvadáspontja 196-197 °C. 10

h) 1-Metoxi-3alfa-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 20

6,6 g, a g) lépésben kapott nyerstermék 50 ml diklór-metánnal készült oldatához feleslegben vett éteres diazometán oldatot adunk. A kapott reakcióelegy léghőköri nyomáson, majd nagyvákuumban végzett bepárlása után a cím szerinti terméket kapjuk barna szilárd anyag formájában. A nyersterméket közvetlenül használjuk fel a következő reakcióhoz. Egyszeri átkristályosítás után a termék olvadáspontja 111-112 °C. 25 30

2. példa

1-n-Propil-3alfa-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,-10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 35

Az 1. példa szerint előállított 3alfa-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemát 3 g-ját 30 ml n-propanolban oldjuk. 3 ml n-propionaldehidet adunk hozzá és 1,2 g 10%-os palládiumszen jelenlétében kb. 15 óra hosszat hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, bepároljuk és a cím szerinti terméket sárga olaj formájában kapjuk, mely lassan megszilárdul. Olvadáspontja 81-83 °C. 40 45

3. példa

1-n-Propil-3alfa-(dietyl-szulfamoil-amino)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 55

1,5 g 1-n-propil-3-alfa-amino-6-metoxi-1,2,3,4,-4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemátot és 3,0 ml trietyl-amint adunk 1,9 g dietyl-szulfamoil-klorid 50 ml kloroformmal készült oldatához, és a reakcióelegyet kb. 15 óra hosszat keverjük kb. 50 °C hőmérsékleten. Az elegyhez 50 ml 1 n nátrium-karbonát-oldatot adunk és két óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd 60 65

diklór-metán és víz között megosztva extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és kromatográfiásan tisztítjuk, a cím szerinti terméket sárga olaj formájában kapjuk, mely -20 °C-on dietiléter és hexán elegyből kristályosodik, olvadáspontja 88-89 °C.

A fenti eljárásához kiindulási anyagot a következőképpen állítunk elő:

a) 1-n-Propil-3alfa-karbazoil-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,-5-10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

3,5 g 1-n-propil-3alfa-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemát, melyet a 2. példa szerint állítunk elő, 60 ml metanollal készült oldatához 18,5 g hidrazin-hidrátot adunk és a reakcióelegyet kb. 15 óra hosszat keverjük 50 °C-on. Bepárlás és nagyvákuumban végzett szárítás után a maradékot dietiléterben vesszük fel, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga olaj formájában, mely állás közben kristályosodik. Olvadáspontja 84-86 °C.

b) 1-n-Propil-3alfa-amino-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,-5,-10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

2,5 g, az a) lépésben kapott termék 80 ml THF-fel készült oldatához -30 °C-on 8 ml 1 n tetrahidrofurános nitrozil-klorid oldatot adunk. A reakció 5 perc alatt befejeződik. A kapott reakcióelegyet visszafolyatás közben forraljuk 1 óra hosszat, 50 ml 2 n sósavat adunk hozzá, az oldatot további 2 óra hosszat forraljuk visszafolyatás közben, majd lehűtjük, bepároljuk, a maradék pH-ját 12-re állítjuk 2 n nátrium-hidroxid oldattal, és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist kálium-karbonáton szárítjuk és bepárlás után a cím szerinti terméket barna olaj formájában kapjuk. A terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióhoz.

4. példa

1-n-Propil-3-alfa-(dietyl-szulfamoil-amino)-6-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A 3. példa szerint előállított 1,9 g 1-n-propil-3alfa-(dietyl-szulfamoil-amino)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemát 1,9 g-jának 70 ml diklór-metánnal készült oldatához -30 °C-on cseppenként 2,7 ml bór-tribromid 30 ml diklór-metánnal készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet 4,5 óra hosszat keverjük -30 és -10 °C közötti hőmérsékleten, 100 ml 1 n kálium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá,

a pH-t 1 n nátrium-hidroxiddal 12-re állítjuk, és a kapott elegyet néhányszor metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, amikoris barna habot kapunk. Ezt a habot 80 ml diklór-metán-metanol 1:1 eleggyel felvesszük, 9 ml 7 n metanolos hidrogén-kloridot adunk hozzá és az elegyet 15 percig visszafolyatás közben forraljuk. A terméket bepároljuk, diklór-metán és n nátrium-hidroxid között megosztva extraháljuk, a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot forró dietil-éter és hexán eleggyével digeráljuk, hűtjük és szűrjük, és így a cím szerinti terméket beige-színű por formájában kapjuk, olvadáspontja 122,5-124 °C.

5. példa

3béta-Metil-tiometil-6-metoxi-1,2,3,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

2,4 g 1-metoxi-3-béta-(metil-tiometil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemát 24 ml ecetsavval és 12 ml vízzel készült oldatához 11,6 g cinkport adunk. A reakcióelegyet kb. 15 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, szűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük és ismét szűrjük. A szűrletet 1 n kálium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspontja 107,5-108,5 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

a) 1-Metoxi-3béta-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

Az 1h) példa szerint kapott 1-metoxi-3-alfa-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin 8,5 g-ját 2 napig metanol:víz 9:1 arányú eleggyével készült 1 n nátrium-hidroxid oldattal reagáltatjuk szobahőmérsékleten. Eközben a metoxi-karbonilcsoport hidrolízise és a 3-as helyzetben részleges epimerizáció következik be. A reakcióelegyet bepároljuk, a pH-t 1-2-re állítjuk 4 n sósavval és néhányszor diklór-metán-metanol 95:5 arányú eleggyével extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a nyersterméket feleslegben vett diazometánnal reagáltatjuk és bepároljuk. Az epimerizációt a fenti eljárás kétszeri megismétlésével teljessé tesszük, így a cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet végül éter és hexán eleggyéből kristályosítunk. Olvadáspontja 108-109 °C.

b) 1-Metoxi-3béta-(hidroximetil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

5 Az a) lépésben kapott termék 3,1 g-ját 50 ml THF-ben oldjuk és 0,57 g lítium-alumínium-hidrid 50 ml THF-fel készült szuszpenzióját adjuk hozzá szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten és 0,6 ml vizet, 0,6 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldatot, majd további 2 ml vizet adunk hozzá óvatosan. 10 perc eltelte után az elegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, így a cím szerinti terméket fehér por formájában kapjuk. Olvadáspontja 149-151 °C.

c) 1-Metoxi-3béta-(meziloximetil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát)

A b) lépésben kapott termék 2,8 g-ját 40 ml piridinben oldjuk és 1,6 ml metán-szulfonsav-kloridot adunk hozzá 0 °C-on. 25 Az elegyet szobahőmérsékleten hagyjuk állni kb. 15 óra hosszat, majd 20 ml 1 n nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk hozzá és az elegyet 30 percig keverjük. Ezután bepároljuk és diklór-metán és víz között megosztva extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, és a maradékot etil-acetátból kristályosítjuk, így a cím szerinti terméket kapjuk; olvadáspontja 188-189 °C.

d) 1-Metoxi-3béta-(metil-tiometil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

4 ml metil-merkaptán 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatához jeges hűtés közben 2,5 g nátrium-hidridet adunk (50%-os olajos diszperzió), majd 3 g, a c) lépésben kapott termék 30 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenzióját, és a reakcióelegyet 2 óra hosszat keverjük jeges hűtés közben. A reakcióelegyet nagyvákuumban bepároljuk és diklór-metán és víz között megosztva extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk, így a cím szerinti terméket kapjuk. A terméket tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióhoz.

6. példa

1-n-Propil-3béta-(metil-tiometil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

50 Az 5. példában leírtak szerint előállított 1,9 g 3béta-metil-tio-metil-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát) 20 ml dimetil-formamiddal készült oldatához 0,87 ml n-propil-jodidot és 1,9 g 65 kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet

kb. 15 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd szűrjük és bepároljuk nagyvákuumban. A maradékot diklór-metán és víz között megosztva extraháljuk, a szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti terméket sárga olaj formájában kapjuk, mely állás közben kristályosodik; olvadáspontja 74-75 °C.

7. példa

1-n-Propil-3béta-(metil-tiometil)-6-hidroxil-, 2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A 6. példa szerint előállított 2,0 g 1-n-propil-3béta-(metil-tiometil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin racemátot 100 ml diklór-metánban oldunk és 3,6 ml, 30 ml diklór-metánban oldott bór-tri-bromidot csepegtetünk hozzá -30 °C-on. A reakcióelegyet 5 óra hosszat -30 és -10 °C közötti hőmérsékleten keverjük 125 ml kálium-hidrogén-karbonátot adunk hozzá, a pH-t 2 n nátrium-hidroxid oldattal 12-re állítjuk, és a kapott elegyet néhányszor diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így sárga csapadék képződik. Ezt 100 ml diklór-metán és metanol 1:1 arányú elegyében felvesszük, 10 ml 7 n metanolos hidrogén-kloridot adunk hozzá és az így kapott elegyet 10 percig visszafolyatás közben forraljuk. A terméket bepároljuk és diklór-metán és 1 n nátrium-hidroxid között megosztva extraháljuk. A szerves fázist semlegesre mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A szilárd maradékot dietiléterrel digeráljuk, szűrjük és a cím szerinti terméket beige-színű por formájában kapjuk: olvadáspontja 173-174 °C.

8. példa

3alfa-Metoxi-karbonil-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa-, 5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő közbelső termékeken keresztül:

- 1,1-bisz(Feniltio)-6-metoxi-2-tetralon; op. 97-99 °C.
- béta-[1,2,3,4-Tetrahidro-1,1-bisz(feniltio)-2-oxo-6-metoxi-3-naftil]-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter; op. 118-119 °C.
- béta-(1,2,3,4-Tetrahidro-2-oxo-metoxi-4-naftil)-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter; op. 58-60 °C.
- béta-[1,2,3,4-Tetrahidro-2-(metoxi-imino)-6-metoxi-3-naftil]-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter; sárga olaj.

e) béta-[1,2,3,4-Tetrahidro-2-(metoxi-amino)-6-metoxi-3-naftil]-alfa-metilidén-propionsav-terc-butilészter.

f) 1-Metoxi-3-(terc-butoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4abéta,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin, mely a következő 4 enantiomer pár diasztereomer elegye:

- 1-Metoxi-3béta-(terc-butoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4abéta,5-10,10a-béta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát), op. 75 °C.
- 1-Metoxi-3alfa-(terc-butoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10a-béta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 94 °C.
- 1-Metoxi-3béta-(terc-butoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10a-béta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 118 °C.
- 1-Metoxi-3alfa-(terc-butoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4abéta,5,10,10a-béta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 91 °C.

A kapott diasztereomer elegy főként a B és D racemátokból áll, csak kis mennyiségű A-t és nyomnyi C-t tartalmaz.

Közepes nyomású folyadék-kromatográfiás módszerrel az egyes racemátokat könnyen elválaszthatjuk.

A B racemátokat a következő szintézisekhez használjuk fel:

- 1-Metoxi-3alfa-karboxi-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát).
- 1-Metoxi-3-alfa-(metoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 101-103 °C. (Kiindulási anyag.)

9. példa

1-n-Propil-3alfa-(metoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyület a 2. példában leírtak szerint, a 8. példa szerint kapott kiindulási anyagból állíthatjuk elő.
MS: M+=317

10. példa

1-n-Propil-3alfa-(diethyl-szulfamoil-amino)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet a 3. példában leírtak szerint, a 9. példa termékéből kiindulva, olaj formájában kapjuk a következő intermediereken keresztül:

- 1-n-Propil-3alfa-karbazoil-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); olaj

b) 1-n-Propil-3alfa-amino-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát).

11. példa

1-n-Propil-3alfa-(dietyl-szulfamoil-amino)-7-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti terméket a 4. példában leírtak szerint, a 10. példa termékéből kiindulva állítjuk elő. A hidroklorid olvadáspontja 210-211 °C.

12. példa

3béta-(Metil-tiometil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet az 5. példa szerint és a következő intermediereken keresztül állítjuk elő a 8h) példa termékéből kiindulva, olaj alakjában:

a) 1-Metoxi-3béta-(metoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 74-76 °C.

b) 1-Metoxi-3béta-(hidroxi-metil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát);

c) 1-Metoxi-3béta-(meziloxi-metil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát).

d) 1-Metoxi-3béta-(metil-tiometil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát); op. 92-94 °C.

13. példa

1-n-Propil-3béta-(metil-tiometil)-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti terméket a 6. példában leírtak szerint és a 12. példa végtermékéből kiindulva állítjuk elő; a hidroklorid olvadáspontja 236-238 °C.

14. példa

1-n-Propil-3béta-(metil-tiometil)-7-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

4 g, 50%-os olajos nátrium-hidrid diszperziót néhányszor hexánnal mosunk, majd 50 ml dimetil-formamidban szuszpendáljuk. Ezután részletekben 12 ml metil-merkaptánt, majd 3,5 g 1-n-propil-3béta-(metil-tiometil)-

-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolint - melyet a 13. példa szerint állítottunk elő -, kevés dimetil-formamidban oldva adunk hozzá,

5 A reakcióelegyet 5 óra hosszat 160 °C-on keverjük, lehűtjük, a dimetil-formamidot nagyvákuumban eltávolítjuk. A maradékot metilén-kloriddal felvisszük és először 2 n órával, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kétszer extraháljuk. A kapott oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, kromatográfiásan tisztítjuk, és a főfrakciót diklór-metán és hexán elegyből átkristályosítjuk, így a cím szerinti terméket kapjuk, melynek olvadáspontja 132-134 °C.

15. példa

20 3béta-(Metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

25 12,2 g 1-metoxi-3béta-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát) (5. példa) 1980 ml ecetsav és víz 2:1 arányú elegyével készült oldatához 60 g cinkport adunk, és a reakcióelegyet 3 napon át keverjük szobahőmérsékleten. A termék elkülönítését az 1. példában leírtak szerint végezzük.

16. példa

35 1-Metil-3béta-(metoxi-karbonil)-6-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

40 A 15. példa szerint kapott termék 10 g-jának 180 ml metanollal készült oldatához 56 ml 30%-os vizes formaldehid oldatot adunk, és a reakcióelegyet kb. 15 óra hosszat hidrogénezzük palládiumszén katalizátor jelenlétében. A terméket szűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot diklór-metán és 1 n kálium-hidrogén-karbonát között megosztva extraháljuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepárolva a cím szerinti terméket kapjuk, melynek átkristályosítás után az olvadáspontja 93-94 °C.

17. példa

55 1-Metil-3béta-(metoxi-karbonil)-6-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

60 A 16. példában kapott termék 1,2 g-jának 100 ml diklór-metánnal készült oldatához -20 °C-on 2,4 ml bór-tribromid 20 ml diklór-metánnal készült oldatát csepegtetjük, és a reakcióelegyet 8 óra hosszat keverjük -5 és -10 °C közötti hőmérsékleten. Ezután 50 ml

vizet adunk hozzá és hagyjuk a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelkedni. A kapott szuszpenziót szűrjük, a maradékot 1 óra hosszat 50 ml, 1 n metanolos hidrogén-kloriddal forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 5 dklór-metán és 2 n nátrium-karbonát oldat között megosztva extraháljuk, a szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így amorf por alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk; olvadáspont 182 °C. 10

18. példa

1-Metil-3béta-karboxi-6-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,-5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 15

A 17. példa szerinti termék 0,7 g-jának 20 10 ml etanollal készült oldatához 7,5 ml 1 n alkoholos kálium-hidroxid oldatot adunk, és az oldatot 1 óra hosszat forraljuk visszafolytatás közben. Hűtés után a reakcióelegyet 7,5 ml, 1 n metanolos hidrogén-kloriddal 25 semlegesítjük és bepároljuk. A maradékot 2 ml vízben szuszpendáljuk. A nem oldódó részt szűréssel eltávolítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk; olvadáspontja 250-260 °C. (Bomlik.) 30

19. példa

6-Hidroxi-N-(2-metoxi-5-piridil)-1-metil-1,2,3,-4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin-3béta-karboxamid (racemát): 35

A 18. példa szerint kapott termék 1,4 g-jának 35 ml acetonitrillel készült szuszpenziójához 1,35 ml trifluor-ecetsav-anhidrid és 0,6 ml trifluor-ecetsav 7 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk -20 °C-on, miközben a szuszpendált anyag feloldódik. A reakcióelegyet 40 percig 0 °C-on keverjük, visszahűtjük -20 °C-ra és 1,4 g 5-amino-2-metoxi-piridin 12 ml piridinnel készült oldatát adjuk hozzá. Az így kapott reakcióelegyet aztán további 4 óra hosszat keverjük 0 °C-on. A kapott oldatot dklór-metán és víz között megosztjuk, a szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk (az oldatlan, reagálatlan kiindulási anyagot a megosztás után szűréssel távolítjuk el). A maradékot kromatográfiásan tisztítjuk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk; olvadáspontja 209-211 °C. 50

20. példa

3béta-Metoxi-karbonil-7-metoxi-1,2,3,4,4aalfa,-5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 60

A cím szerinti vegyületet a 15. példa szerint, a 12/a példa termékéből kiindulva állítjuk elő; olvadáspontja 110 °C.

21. példa

1-Metil-3béta-(metoxi-karbonil)-7-metoxi-1,2,-3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet a 16. példa szerint, a 20. példa szerint kapott termékéből kiindulva állítjuk elő.

22. példa

1-Metil-3béta-(metoxi-karbonil)-7-hidroxi-1,2,-3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet a 17. példa szerint, a 21. példa termékéből kiindulva állítjuk elő, olvadáspontja 197-199 °C.

23. példa

1-Metil-3béta-karboxi-7-hidroxi-1,2,3,4,4aalfa,-5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát): 30

A cím szerinti vegyületet a 18. példa szerint, a 22. példa végtermékéből kiindulva állítjuk elő; olvadáspontja 194-196 °C.

24. példa

7-Hidroxi-N-(2-metoxi-5-piridil)-1-metil-1,2,-3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A cím szerinti vegyületet a 19. példa szerint, a 23. példa termékéből kiindulva állítjuk elő; olvadáspontja 244-246 °C.

25. példa

1-n-Propil-3alfa-(diethyl-szulfamoil-amino)-6-benzoiloxi-1,2,3,4,4aalfa,5,10,10abéta-oktahidro-benzo[g]kinolin (racemát):

A 4. példában kapott termék 1,5 g-jának 200 ml piridinnel készült oldatához cseppenként 4,4 ml benzoil-kloridot adunk 0 °C-on. A reakcióelegyet 1 óra hosszat jeges hűtés közben keverjük, majd bepároljuk, és a maradékot dklór-metán és víz között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk, a termék hidrokloridját éterből kristályosítjuk; olvadáspontja 166-168 °C. 65

A találmány szerinti benzo[g]kinolin végtermékek, különösen az I általános képletű benzo[g]kinolinok, valamint ezen vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sói értékes gyógyhatást mutattak az állatkísérletekben.

Különösen gátolják a prolaktin-kiválasztást, mint azt a terhesség gátlása is mutatta (pete-inplantáció), mikor nőtény patkányoknak, a megtermékenyítést követő 5. napon, például 0,01-3,0 mg/kg szubkután adagolják, valamint a szérum prolaktin szinteket csökkenti RIA-val mérve, 4 órával a hím patkánynak például 0,001-0,1 mg/kg szubkután való beadás után [mindkét vizsgálatot az Experientia 34, 1330 (1978) irodalmi helyen leírt módszerrel végeztük].

Az említett benzo[g]kinolinok és sóik ennek megfelelően prolaktin kiválasztás inhibitorokként alkalmazhatók, például olyan rendelleneségek kezelésére, melyek esetében a prolaktin szint csökkentése ajánlatos, például galactorrhoea, beleértve a post-partum galactorrhoeát, a prolaktin-függő menstruációs rendelleneségek, beleértve az amenorrhoeát, kezelésére, a lactáció, beleértve a post-partum lactációt és a morbid lactációt is, valamint a férfiak és nők hyperprolactinaemiás hypogonadizmusának, valamint prolaktinoma kezelésére.

A fenti kezelésre ajánlott napi dózis 0,25-10 mg között változik nap 2-4 dózisa osztva vagy nyújtott hatású formában. Az alkalmas dózisforma például orális adagolásra kb. 0,05-5 mg hatóanyagot tartalmaz szabad vagy gyógyászatiilag elfogadható só formájában, gyógyászatiilag elfogadható hígítóval vagy hordozóval együtt.

A találmány szerinti benzo[g]kinolin végtermékek, különösen az I általános képletű benzo[g]kinolinok, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik emellett dopaminerg hatást is kifejtenek, mint azt a patkányokban kiválasztott contralateralis forgás mutatja például 0,05-2,0 mg mennyiségben, intraperitoneális adagolást követően, mely patkányokban előzőleg a nigro-neostriatalis dopamin pálya unilaterális károsodását 6-hidroxi-dopaminnak a substantia nigra-ba való injekciójával idéztük elő. [A vizsgálatokat Ungerstedt, U. által az Acta physiol. scand. Suppl. 367,69-93 (1973) irodalmi helyen leírt módszerrel végeztük.] Az említett vegyületek kifejtenek stereotípiát is az apomorfín stereotípiá vizsgálatban például kb. 10 mg/kg dózisban, intraperitoneálisan adagolva.

Az említett vegyületek és sóik ennek megfelelően dopaminerg szerekként, például Parkinson-kór kezelésére javallhatók. Ilyen célra ajánlott napi dózis kb. 1 és kb. 40 mg közötti mennyiség, melyet napi 2-4 adagban, vagy nyújtott hatású formában adagolhatunk. Az alkalmas dózisformák például orális adagolásra kb. 0,25 és kb. 20 mg közötti szabad vagy só formában lévő hatóanyagot és gyó-

gyászatiilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmaznak.

A találmány szerinti benzo[g]kinolin végtermékek, különösen az I általános képletű benzo[g]kinolinok és gyógyászatiilag elfogadható sóik dopamin receptor stimuláló hatást is kifejtenek, melyet az altatott kutyákban kiváltott vérnyomáscsökkenés és a csökkent felső mesenterialis és renalis vascularis ellenállás mutat. Ehhez a kísérlethez nembutallal altatott kutyákat alkalmaztunk. A vérnyomást a femoralis artériába helyezett katéterrel mértük, a szívfrekvenciát elektrokardiogram segítségével ellenőriztük. A vizsgálandó anyagot a harmadik izoprenalin dózis után 10 perccel injektáltuk a femoralis vénába, és a izoprenalin által okozott tachycyrdiai gátlását ugyanolyan izoprenalin dózis 5, 15, 35, 75, 155 és 315 perc elteltével megismételt beadását követően határoztuk meg, a szívfrekvencia és vérnyomás folyamat mérésével. Az említett találmány szerinti vegyületek csökkentik a vérnyomást és a felső mesenterialis és renalis vascularis ellenállást; a fenti vizsgálatban például 2,5 és 100 µg/kg mennyiségben, intravénásan adagolva.

A fenti benzo[g]kinolinok és sóik ennek megfelelően dopamin receptor stimulátorokként, például coronaria megbetegedések, például pangásos szívelégtelenség, valamint magasvérnyomás és oligurias vese-rendelleneségek megelőzésére vagy kezelésére javallhatók. Az ajánlott napi dózis kb. 1 és 500 mg között változik, alkalmasan napi 2-4 adagban vagy nyújtott hatású formában adagolva. Az alkalmas dózisegység formák, például orális adagolásra kb. 0,25-250 mg szabad vagy gyógyászatiilag elfogadható só formában lévő hatóanyagot és gyógyászatiilag elfogadható hígítót vagy hordozót tartalmaznak.

Mint fentebb említettük, az adagolásra használhatók a szabad vagy gyógyászatiilag elfogadható sók, különösen a gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók formájában lévő benzo[g]kinolinok. Ezek a sók ugyanolyan nagyságrendű hatást fejtenek ki, mint a szabad formában lévő hatóanyag.

A fentieknek megfelelően a jelen találmány lehetővé teszi

1. 6- és/vagy 7-oxi-transz-1,2,3,4,4a,5-, 10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolinok, melyek a 3-as helyzetben, adott esetben amidált karboxilcsoporttal, adott esetben éterezett hidroximetilcsoporttal, ciano-metilcsoporttal, alkil vagy aril-tiometilcsoporttal vagy szulfamoid- vagy karbamoidcsoporttal helyettesített, előnyösen I általános képletű benzo[g]kinolinok vagy fiziológiásan hidrolizálható vagy elfogadható észterei szabad vagy gyógyászatiilag elfogadható sói formájában való előállítását, mely vegyületek

1.1 a prolaktin kiválasztást gátolják, különösen

65 1.1.1. galactorrhoea, premenstruációs rend-

- ellenességek, hyperprolactinaemias hypogonadismus vagy prolaktinoma kezelésére vagy laktációs inhibitor-ként,
1. 2. dopaminerg szerként, különösen
- 1.2.1. Parkinson-kór kezelésére és
- 1.3. dopamin-receptor stimulálószerként, különösen
- 1.3.1. koronária betegség, különösen pangásos szívelégtelenség, valamint magas vérnyomás vagy oliguriás veseelégtelenség kezelésére vagy megelőzésére használhatók.
2. Módszert ad olyan állapotok vagy rendellenességek kezelésére, melyek kóroka a prolaktin kiválasztás, vagy amelyek ezzel járnak, különösen az 1.1.1. alatt felsorolt állapotok és rendellenességek kezelésére, vagy Parkinson-kór kezelésére, vagy az 1.3.1. alatt felsorolt állapotok vagy rendellenességek megelőzésére vagy kezelésére, olyan egyedekben, melyeknek ilyen kezelésre szükségük van, mely módszer magába foglalja egy benzo[g]kinolin, vagy észtere vagy sója hatálos mennyiségének beadását egy fenti egyednek.
3. Lehetővé teszi az 1. alatt meghatározott benzo[g]kinolint, annak észterét vagy sóját gyógyászati lag elfogadható hígítóval vagy hordozóval együtt tartalmazó gyógyászati készítmény előállítását.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I általános képletű benzo[g]kinolinok - ebben a képletben az A és B gyűrűk transz-anellációjuk és
- R₁ és R₂ egyike hidrogénatom, másik hidroxil-, benzoiloxi- vagy metoxicsoport;
- R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R₄ karboxil-, hidroxil-metil-, metoxi-piridil-amino-karbonil-csoport, -COOR_s, -CH₂SR_s vagy -NHSO₂N(R₆R₇) általános képletű csoport; ezekben a képletekben R₅ 1-4 szénatomos alkilcsoport, R₆ és R₇ egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport, R₈ 1-4 szénatomos alkilcsoport - szabad alakban vagy savaddíciós só formájában való előállítására azzal jellemezve, hogy
- a) az I¹ általános képletű vegyületek előállítására - ebben a képletben R₁' és R₂' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metoxicsoport, azzal a megkötéssel, hogy R₁' és R₂' egyidejűleg nem lehet hidrogénatom;
- R₄' hidroxil-metil-, metoxi-piridil-amino-karbonil-csoport, -COOR_s vagy -CH₂SR_s általános képletű csoport;
- R₅ és R₆ jelentése az I általános képletnél megadott - egy II általános képletű vegyületről - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, X benzil- vagy 1-4 szén-

- atomos alkilcsoport és R₁', R₂' és R₄' jelentése az I¹ képletnél megadott - az -OX csoportot redukálva lehasítjuk, vagy
- b) egy I² általános képletű vegyület előállítására - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₄' -NHSO₂N(R₆)R₇ általános képletű csoport, R₅, R₆ és R₇ jelentése az I általános képletnél, R₁' és R₂' jelentése az I¹ általános képletnél megadott - egy III általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₁', R₂' és R₃ jelentése az I³ általános képletnél megadott - egy aminoszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen egy IVa általános képletű vegyülettel - ebben a képletben R₆ és R₇ jelentése az I általános képletnél megadott - vagy reakcióképes származékával reagáltatunk, majd kívánt esetben
- (1) egy I² általános képletű vegyület előállítására - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₃' 1-4 szénatomos alkilcsoport és R₁', R₂' és R₄' jelentése az I¹ általános képletnél megadott - egy I¹ általános képletű vegyület 1-es helyzetébe alkilezéssel 1-4 szénatomos alkilcsoportot viszünk be;
- (2) egy I⁴ általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, és R₁' és R₂' jelentése az I¹ általános képletnél megadott, R₃ jelentése az I általános képletnél megadott - előállítására egy V általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, Z észterezett karboxilcsoport, R₁', R₂' és R₃ jelentése az I⁴ képletnél megadott - hidrolizálunk;
- (3) egy I⁵ általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₁'' és R₂'' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy R₁'' és R₂'' legalább egyike hidroxilcsoport és R₃ és R₄ jelentése az I általános képletnél megadott - előállítására egy VI általános képletű vegyület - ebben a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R₁''' és R₂''' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metoxicsoportot jelent, azzal a megkötéssel, hogy R₁''' és R₂''' legalább egyike metoxicsoport és R₃ és R₄ jelentése az I általános képletnél megadott - étercsoportját hasítjuk;
- (4) egy I általános képletű 6- vagy 7-hidroxi- vagy metoxi-transz-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolin előállítására, amely a 3-helyzetben metoxi-piridil-amino-karbonil-csoporttal szubsztituált, egy I általános képletű 6- vagy 7-hidroxi- vagy metoxi-transz-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahidro-benzo[g]kinolint, amely a 3-helyzetben karboxicsoporttal szubsztituált, vagy reakcióképes származékát amino-metoxi-piridinnel amidáljuk;
- (5) olyan I általános képletű vegyület előállítására, amelynek képletében R₁ vagy R₂

benzoiloxicsoport, egy olyan I általános képletű vegyület, amelynek képletében R_1 vagy R_2 hidroxilcsoport, benzoilezünk; és a valamely fenti módon kapott benzo[g]kinolint vagy benzo[g]kinolin-észtert szabad alakban vagy savaddíciós só formájában kinyerjük. (Elsőbbsége: 1982.06.25.)

2. Eljárás az I általános képletű benzo[g]kinolinok - a képletben az A és B gyűrűk transz-anellációjuk és

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, a másik hidroxil- vagy metoxicsoport;

R_3 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R_4 hidroxil-, metoxi-, piridil-, amino-, karbonil-csoport, $-CH_2SR_4$ vagy $-NHSO_2N(R_4)R_7$ általános képletű csoport; ezekben a csoportokban

R_6 és R_7 egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport és

R_8 1-4 szénatomos alkilcsoport -

szabad bázis vagy savaddíciós só alakjában való előállítására azzal jellemezve, hogy

a) egy I^2 általános képletű vegyület előállítására - a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R_3' 1-4 szénatomos alkilcsoport, R_1' és R_2' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metoxicsoport azzal a megkötéssel, hogy R_1' és R_2' egyidejűleg nem lehet hidrogénatom; R_4' hidroxil-, metoxi-, piridil-, amino-, karbonil-csoport vagy $-CH_2SR_4$ általános képletű csoport, amelyben R_6 a fenti - egy I^1 általános képletű vegyület - a helyettesítők jelentése az itt megadott - 1-helyzetébe alkilezéssel 1-4 szénatomos alkilcsoportot viszünk be;

b) egy I^3 általános képletű vegyület előállítására - a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R_4'' $-NHSO_2N(R_4)R_7$ általános képletű csoport, R_3 , R_6 és R_7 jelentése az I általános képletnél, R_1' és R_2' jelentése az I^2 általános képletnél megadott - egy III általános képletű vegyületet - a képletben A és B gyűrű transz-anellációjú, R_1' , R_2' és R_3 jelentése az itt megadott - egy aminoszulfonsavval vagy reakcióképes származéká-

val, előnyösen egy IVa általános képletű vegyülettel - a képletben R_6 és R_7 a fenti jelentésű - vagy reakcióképes származékával reagáltatunk,

5 majd kívánt esetben

egy I^5 általános képletű vegyület - a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R_1'' és R_2'' egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük hidroxilcsoport, R_3 és R_4 ebben az igénypontban meghatározott - előállítására egy VI általános képletű vegyület - a képletben az A és B gyűrű transz-anellációjú, R_1'' és R_2'' -

10 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metoxicsoportot jelent azzal a megkötéssel, hogy legalább egyikük metoxicsoport, R_3 és R_4 a fent megadott - étercsoportját hasítjuk, és az így kapott benzo[g]kinolint szabad bázis vagy savaddíciós sója formájában kinyerjük. (Elsőbbsége: 1981.10.16.)

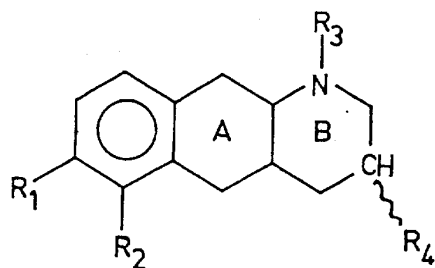
15 3. Eljárás hatóanyagként I általános képletű benzo[g]kinolint vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját - a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 az I. igénypontban meghatározott - tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy az I. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyaggal gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1982.06.25.)

25 4. Eljárás hatóanyagként I általános képletű benzo[g]kinolint vagy gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sóját - a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 2. igénypontban meghatározott - tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására azzal jellemezve, hogy a 2. igénypont szerinti bármely eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítésben szokásos hordozó-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1981.10.16.)

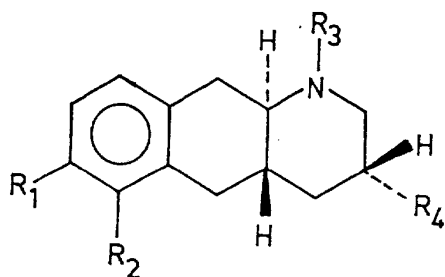
30 45

5 db rajz

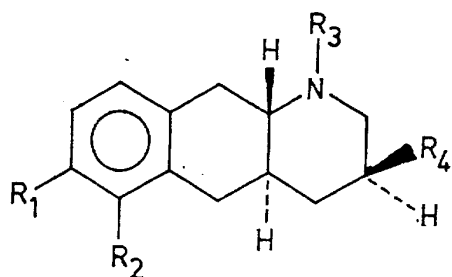
A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója



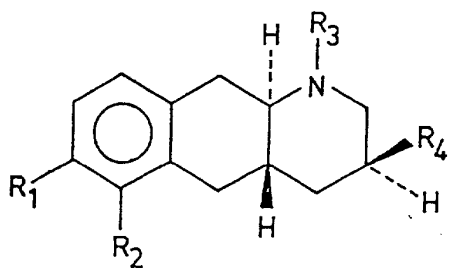
I



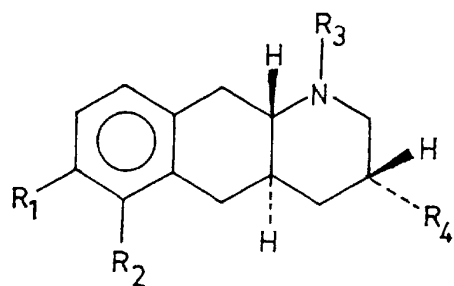
Ia



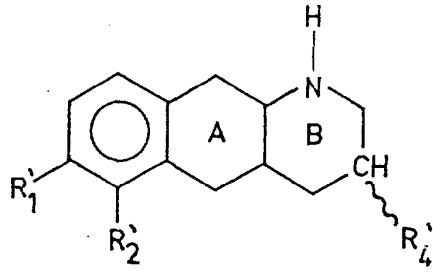
Ib



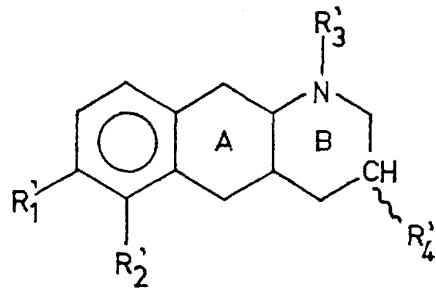
Ic



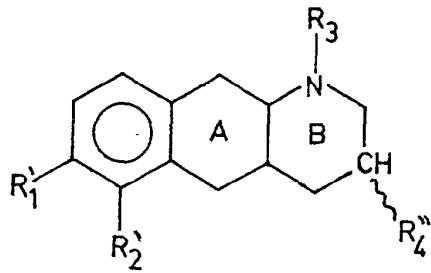
Id



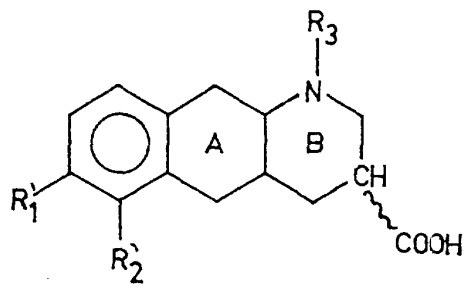
1



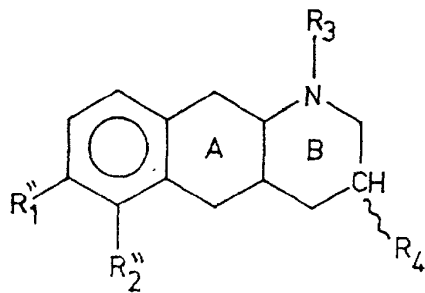
2



3

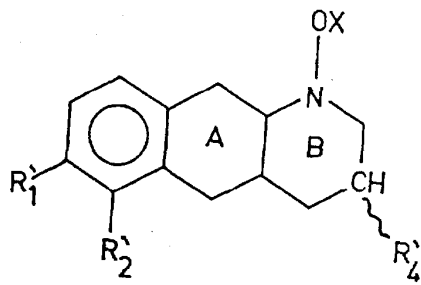


4

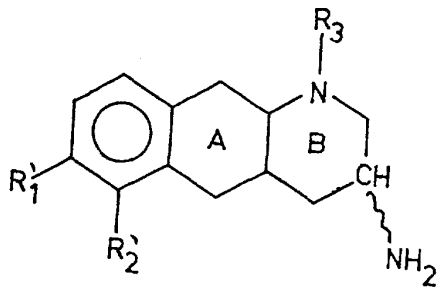


5

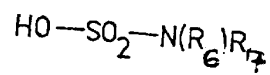
190703
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 221/06
 C 07 K 401/12
 A 61 K 31/445



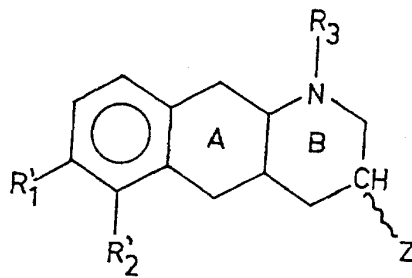
II



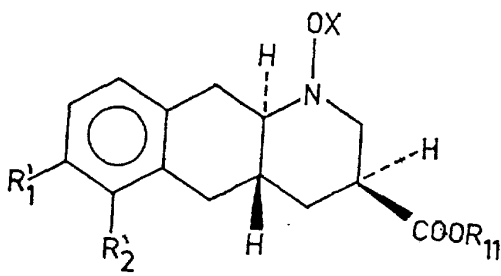
III



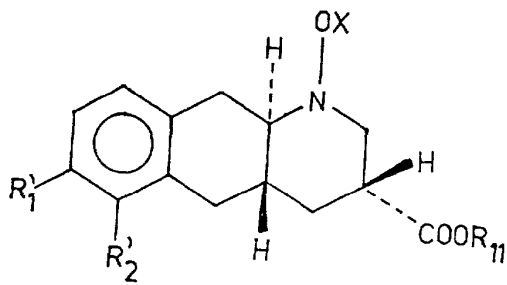
IV a



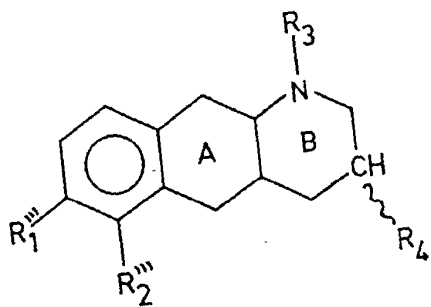
V



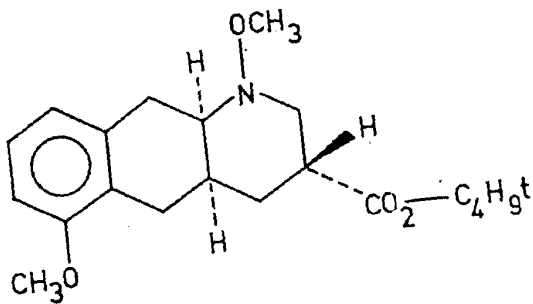
V''



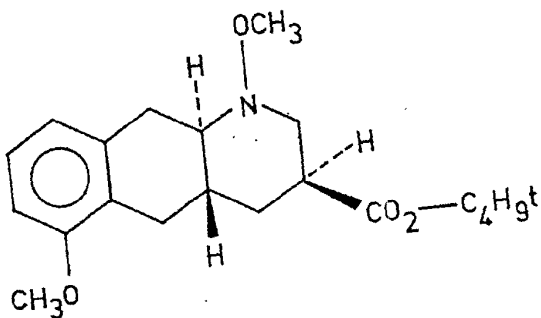
V'''



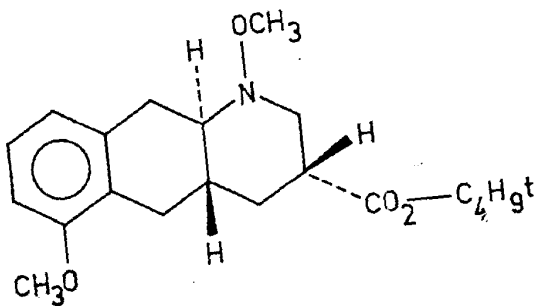
VI



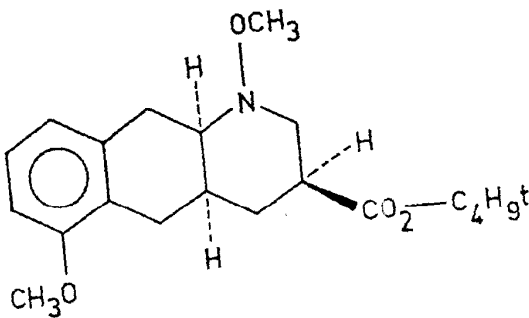
(A)



(B)



(C)



(D)

