



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 79 06 29 (P. 216 721)

Pierwszeństwo: 79 01 22 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 80 06 16

Opis patentowy opublikowano: 1985 12 30

Int. Cl.⁸
C07D 487/14

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych oktahydro-2H-pirolu [3,4-g] chinolin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych oktahydro-2H-pirolu[3,4-g]chinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę alilową oraz ich farmakologicznie rozpuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 1c, w którym R¹ oznacza grupę alkilokarbonylową o 1—3 atomach węgla w części alkilowej, a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z zasadą i ewentualnie wytwarza się farmakologicznie dopuszczalne sole postępując w znany sposób. Związki o wzorze 1c są nowe.

Związki o wzorze 1 mają w pierścieniu wspólne wiązanie 4a, 8a o konfiguracji trans, a związki te otrzymuje się jako mieszaninę racemiczną. Budowę dwóch stereoisomerów składających się na racemat przedstawiają wzory 1a i 1b.

Bez względu na strukturę przypisaną aktualnie danemu izomerowi lub mieszaninie racemicznej sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1, wykazujące działanie agonisty względem dopaminy, czy to w czystej postaci jako pojedynczy diastereoisomer czy zmieszany z jednym lub kilkoma mniej aktywnymi lub nawet nieaktywnymi diastereoisomerami.

Określenie grupa alkilowa o 1—3 atomach węgla oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową i izopropylową.

2

Do dopuszczalnych w farmacji soli addycyjnych z kwasami należą sole z kwasami nieorganicznymi takimi jak kwas chlorowodorowy, azotowy, fosforowy, siarkowy, bromowodorowy, jodowodorowy, azotawy, fosforowy i tym podobne, jak również sole z nieboksycznymi kwasami organicznymi, takimi jak jedno- i dwukarboksylowe kwasy alifatyczne, fenylopodstawione kwasy alkanokarboksylowe, kwasy hydroksyalkanokarboksylowe i hydroksyalkanodwukarboksylowe, kwasy aromatyczne, alifatyczne i aromatyczne kwasy sulfonowe.

Do takich dopuszczalnych w farmacji soli należą zatem: siarczany, pirosiarczany, wodorosiarczany, siarczyny, wodorosiarczyny, azotany, fosforany, jednowodorofosforany, dwurwodorofosforany, metafosforany, pirofosforany, chlorki, bromki, jodki, fluorki, octany, propioniany, kapryniany, kaprylany, akrylany, mrówczany, izomaślan, kaproniany, sole kwasu enantowego, propiolany, szczawiany, maloniany, bursztyniany, suberyniany, sebacyniany, fumarany, maleiniany, migdałany, sole kwasu etyno-1,2-dwukarboksylowego, butyno-1,4-dwukarboksylowego, benzoesany, chlorobenzoesany, metylobenzoesany, dwunitrobenzoesany, hydroksybenzoesany, metoksybenzoesany, ftalany, tereftalany, benzenosulfoniany, toluenosulfoniany, chlorobenzenosulfoniany, ksylenosulfoniany, fenyl-octany, fenylpropioniany, fenylomaślan, cytryniany, mleczań, hydroksymleczany, glikoniany, jabłczany, winiany, metanosulfoniany, propanosulfoniany, na-

ftaleno-1-sulfoniacy, naftaleno-2-sulfoniacy i tym podobne sole.

Przykładami związków objętych wzorem 1 są: chlorowodorek trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny, trans-DL-5-izopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolina, trans-DL-5-etylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolina i trans-DL-5-allylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolina.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się sposobem przedstawionym na schemacie. Na tym schemacie dla wygodzie zaznaczono tylko jeden stereoisomer lecz należy jednak pamiętać, że każda dekahydrochinolina i każda oktahydropirololo[3,4-g]chinolina występuje jako mieszanina racemiczna. Ponadto R oznacza grupę inną niż atom wodoru.

Na schemacie grupa Z-CO oznacza acylową grupę zabezpieczającą, z której Z oznacza grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, grupę alkenylową o 2-3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5-6 atomach węgla, grupę fenylołą lub podstawioną grupę fenylołą, przy czym podstawnikiem może być grupa metylowa, metoksylołą, atom chloru itp., w dowolnym położeniu pierścienia fenylowego. Na przykład Z-CO może oznaczać grupę acetylołą, propionylową, butyrylołą, propioliolową, akryliolową, benzoilową, p-toluilową, chlorobenzoilową lub m-metoksybenzoilową.

Acetale dwumetyloformamidu stosowane przy wytwarzaniu związków o wzorze 8 według schematu określa ogólny wzór $(CH_2)_nN-CH-OZ''/2$, w którym Z'' oznacza grupę alkilową o 1-3 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 5-6 atomach węgla, grupę alkenylową o 3-4 atomach węgla, grupę alkinylołą o 3-4 atomach węgla itp. Korzystne jest stosowanie dostępnych w handlu acetalu dwumetyloformamidu, takich jak acetal dwumetylowy, dwuetylowy, dwuizopropylowy, dwubutylowy, dwucykloheksylowy, dwurpropylowy lub dwuneopentylowy.

Zgodnie ze schematem, 4-acyloksycyloheksanol (związek o wzorze 2) otrzymany sposobem opisanym przez ERH Jonasa i F. Sondheimerera J. Chem. Soc., 615 (1949), poddaje się reakcji z pirolidyną w obecności katalizatora kwasowego otrzymując enaminę pirolidyny. Taką enaminę poddaje się z kolei reakcji z akrylamidem otrzymując mieszaninę DL-6-acyloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-chinoliny i DL-6-acyloksy-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2(1H)-chinoliny o wzorze 3, przy czym linie przerywane wskazują alternatywne położenia podwójnego wiązania.

Następnie kwasowy atom azotu (kwasowy gdyż znajduje się w położeniu alfa w stosunku do grupy karbonylowej) poddaje się alkilowaniu przy użyciu halogenku alkilu RX, w którym R ma podane powyżej znaczenie, a X oznacza atom chlorowca taki jak atom chloru, bromu lub jodu, w obecności wodoroku sodowego z utworzeniem mieszaniny DL-1-alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo-/6-acyloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)-chinoliny i jej izomeru Δ⁸ (wzór 4). W wyniku redukcji tego amidu przy użyciu wodoroku litowo-glinowego lub innego odpo-

wiedniego metaloorganicznego środka redukującego otrzymuje się mieszaninę DL-1-alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo-/6-hydroksy-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinoliny i jej izomeru Δ⁸ (wzór 5).

W tym przypadku stosuje się warunki reakcji prowadzące do hydrogenolizy grupy acyloksylowej do grupy hydroksylowej przy atomie węgla w położeniu 6.

Mieszaninę DL-1-alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo-/6-hydroksyoktahydrochinoliny przekształca się następnie w sól amoniową działając kwasem solnym, a następnie sól amoniową poddaje się redukcji cyjanoborowodorokiem sodowym z wytworzeniem trans-DL-1-alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo-/6-hydroksydekahydrochinoliny (wzór 6).

Następnie trans-DL-1-alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo-6-hydroksy-dekahydroksychinolinę (wzór 6) poddaje się utlenianiu, korzystnie przy użyciu trójtlenku chromu w kwasie octowym, otrzymując odpowiedni 6-keto-związek (wzór 7).

Przystosowując metodę opisaną przez Zav'yalofa i innych, C.A., 80, 59815z (1974), Izv. Akad. Nauk. ZSRR, Ser. Khim 2572-7 (1973), ten 6-keto-związek (wzór 7) poddaje się reakcji z dwumetyloacetalem dwumetyloformamidu z wytworzeniem 7-dwumetyloaminometyleno-6-keto-pochodnej (wzór 8). W wyniku tej reakcji pochodnej z glicynianem potasowym, a następnie reakcji otrzymanego produktu pośredniego z bezwodnikiem octowym otrzymuje się trójcykliczną pochodną, to jest trans-DL-2-acetylo-5-[alkilo-/C₁-C₂/ lub allylo]-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę (wzór 9).

Po usunięciu grupy acetylowej przy atomie azotu w położeniu 2, przy użyciu zasady otrzymuje się związek o wzorze 10 o właściwościach agonisty względem dopaminy, w którym R oznacza grupę alkilową o 1-3 atomach węgla lub grupę allylołą.

Związki o wzorach 9 i 10 mają dwa ośrodki asymetrii przy połączeniu atomów węgla pierścienia 8a i 4a. Związki te mogą zatem występować jako dwa racematy oznaczone na ogół jako racemat trans-DL i racemat cis-DL.

Choć argumenty dotyczące konfiguracji trans oparte na danych spektralnych ¹³C NMR są nieodparte, to przeprowadzono również rentgenowskie badania krystalograficzne z łatwo krystalizującym enaminketonem (wzór 8), w którym R oznacza grupę metylową, to jest prekursorem pirolu o wzorze 10. Te wyniki analizy rentgenowskiej jasno wskazują, że połączenie pomiędzy pierścieniami ma konfigurację trans.

Opisanymi tu metodami otrzymuje się zatem tylko racemat trans i związki o wzorze 1 przedstawia się korzystnie jako stereoisomery trans-DL określone wzorami 1a i 1b. Rozdzielanie tego racematu na jego optyczne antypody można przeprowadzić znanymi metodami, a poszczególne izomery trans-D i trans-L objęte są zakresem tego wynalazku.

Ponadto, jak to wynika ze zbadania DL-trans-1-/podstawionej-6-ketodekahydrochinoliny (wzór 7) reakcja z dwumetyloacetalem dwumetyloformamidu zachodzi przy atomie węgla w położeniu 5 lub

7, gdyż oba te atomy znajdują się w położeniu orto w stosunku do grupy ketonowej i dlatego są „zaktywowane”. Te same rentgenowskie badania krystalograficzne enaminy o wzorze 8 jasno wskazują, że reakcja zachodzi raczej przy atomie węgla 7 niż przy atomie węgla 5. Dlatego też końcowe związki trójcykliczne o wzorach 9, 10 i 1 są raczej liniowymi pirolo [3,4-g]chinolinami niż kątowymi związkami trójcyklicznymi, które można by nazywać 4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pirololo-[2,3-i]-chinolinami.

Dowód użyteczności związków o wzorze 1 stanowi stwierdzony wpływ tych związków na skłonność szczurów do obracania się wywołaną działaniem 6-hydroksy-dopaminy w postępowaniu testowym opracowanym dla wykrywania związków przydatnych w leczeniu parkinsonizmu. W teście tym wykorzystano szczury, który uszkodzono istotę czarną nadprądkowia, przygotowane do badań według metody Ungerstadt'a i Arbutnott'a, Brain Res., 24, 485 (1970).

Związek o działaniu agonistycznym względem dopaminy sprawia, że szczury obracają się kontralateralnie w stosunku do strony obrażenia. Po okresie utajenia, który zmienia się w zależności od rodzaju związku, zlicza się ilość obrotów w okresie co 15 minut.

Wyniki uzyskane z testowania reprezentatywnych związków o wzorze 1 zgodnie z próbą skłonności szczurów do obracania się podano w tablicy 1. Badane związki rozpuszczono w wodzie i wodny roztwór wstrzykiwano szczurom dootrzewnowo w dawce 1 mg/kg. W kolumnie 1 podano nazwę badanego związku, w kolumnie 2 — % badanych zwierząt przejawiających skłonność do obracania się, a w kolumnie 3 — średnią ilość obrotów obserwowanych w ciągu pierwszych 15 minut po zakończeniu okresu utajenia.

Tablica 1

Nazwa związku	% szczurów przejawiających skłonność do obracania się	Średnia liczba obrotów na jednego szczura
Maleinian trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny	100	169
Maleinian trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny	33	20

Związki o ogólnym wzorze 1 są również przydatne jako inhibitory prolaktyny i jako takie mogą być stosowane do leczenia niewłaściwej laktacji, takiej jak poporodowe wydzielanie mleka lub mlekotek. Dowód użyteczności tych związków w leczeniu przypadków, w których pożądane jest ob-

nizienie poziomu prolaktyny, stanowi wpływ inhibujący badanych związków na prolaktynę, wykazany w niżej omówionej próbie.

Dojrzałe samce szczurów szczepu Sprague-Dawley o wadze około 200 g zamknięto w klimatyzowanym pomieszczeniu z regulowanym oświetleniem (światło od 6 rano do 8 po południu) oraz karmiono pożywką laboratoryjną i poiono wodą w dowolnej ilości. Każdemu szczurowi wstrzyknięto dootrzewnowo 2,0 mg rezerpiny w wodnej zawiesinie na 18 godzin przed podaniem badanego związku.

Podanie rezerpiny miało na celu utrzymywanie podwyższonego równomiernie u wszystkich zwierząt poziomu prolaktyny. Badane związki rozpuszczono w 10% roztworze etanolu i wstrzyknięto dootrzewnowo w dawkach 0,5 i 5 mg/kg. Każdy z badanych związków w każdej dawce podany był 10 szczurom, a grupa kontrolna 10 szczurów otrzymała równoważną ilość 10% roztworu etanolu. Po upływie 1 godziny od podania leku wszystkie szczury uśmiercono przez odcięcie głowy i pobrano 150 μ l próbki surowicy w celu ustalenia poziomu prolaktyny.

Różnica pomiędzy poziomem prolaktyny u szczurów, którym podano badane związki i u szczurów z grupy kontrolnej, podzieloną przez poziom prolaktyny u szczurów kontrolnych wskazuje procent zahamowania wydzielania prolaktyny, który przypisuje się działaniu związków o wzorze 1. Takie procenty zahamowania podano w tablicy 2. W tablicy tej w kolumnie 1 podano nazwę badanego związku, a w kolumnach 2 i 3 — procenty zahamowania wydzielania prolaktyny przy dawkach badanego związku równych 0,5 i 5 mg/kg.

Tablica 2

Nazwa związku	% zahamowania prolaktyny przy podanej dawce	
	0,5 mg/kg	5 mg/kg
Maleinian trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny	—	95
Maleinian trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny	23	90

W celu zastosowania związków o wzorze 1 do zahamowania wydzielania prolaktyny lub leczenia syndromu Parkinsona lub też spowodowania innego działania farmakologicznego, związek o wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę alilową, bądź ich dopuszczalne pod względem farmaceutycznym sole, podaje się cierpiącym na chorobę Parkinsona lub osobnikom wymagającym obniżenia poziomu prolaktyny w ilości skutecznej dla leczenia parkinsonizmu lub obniżenia poziomu prolaktyny. Ko-

rzetnie związki wytwarzane sposobem według wynalazku podaje się doustnie.

Przy podawaniu pozajelitowym korzystne jest wstrzykiwanie podskórne przy użyciu odpowiedniego preparatu farmaceutycznego. Inne sposoby podawania tych środków drogą pozajelitową jak podawanie dootrzewnowe, domięśniowe lub dożylnie są również skuteczne. W szczególności przy podawaniu dożylnym lub domięśniowym stosuje się dopuszczalną w farmacji sól rozpuszczalną w wodzie.

Do podawania doustnego nadają się związki wytwarzane sposobem według wynalazku zarówno w postaci wolnej zasady jak i w postaci soli i mogą być zmieszane ze standardowymi zaróbkami farmaceutycznymi i zamknięte w żelatynowych kapsułkach lub sprasowane w tabletki. Dawka doustna wynosi od około 0,01 do 10 mg do 10 mg/kg wagi ssaka, a dawka pozajelitowa — od około 0,0025 do 2,5 mg/kg.

Przy dootrzewnowych dawkach dwuchlorowodoru trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-pirololo[3,4-g]chinoliny rzędu 10—30 mg/kg nie obserwuje się przypadków śmiertelnych lecz dawki 100—300 mg/kg działają śmiertelnie, przy czym wskaźnik LD₅₀ wynosi 30—100 mg/kg.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, przy czym przykład I dotyczy wytwarzania substancji wyjściowych a przykłady II i III wytwarzania produktów końcowych.

Przykład I. Wytwarzanie trans-DL-2-acetylo-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny.

Mieszaninę reakcyjną przygotowano z 52 g 4-benzoiloksycykloheksanonu, 30 ml piperidyny, kilku kryształów jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego i 1000 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny z zastosowaniem naczyń Deana-Starka do wychwytywania wody. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono a rozpuszczalnik oraz inne lotne substancje odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość składającą się z piperidynowej enaminy i 4-benzoiloksycykloheksanonu utworzonej w powyższej reakcji rozpuszczono bez dalszego oczyszczania w 1000 ml dioksanu. Dodano 42,6 g akrylamidu. Tę nową mieszaninę reakcyjną ogrzewano w atmosferze azotu w temperaturze wrzenia w ciągu 21 godzin.

Na chromatogramie cienkowarstwowym mieszanina reakcyjna daje jedną główną plamę. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i lotne składniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Chloroformowy roztwór pozostałości zawierający 6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-chinolinon-2 i izomeryczny 6-benzoiloksy-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-1H-chinolinon-2 rozdzielano chromatograficznie na 350 g florisilu przy użyciu chloroformu zawierającego wzrastające ilości etanolu (0 do 2%) jako eluantu.

Frakcje, w których metodą chromatografii cienkowarstwowowej stwierdzono występowanie 6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-chinolinon-2 i jego izomeru połączone i rozpuszczalnik usunięto

pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano rozcierając z heksanem i uzyskano krystaliczną mieszaninę 6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-chinolinon-2 oraz odpowiedniej 3,4,4a,5,6,7-heksahydro-pochodnej. Temperatura topnienia mieszaniny wynosiła 130—150°C po krystalizacji z mieszaniny eteru z heksanem.

(Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 70,83; H — 6,32; N — 5,16

znaleziono: C — 71,05; H — 6,19; N — 5,33.

Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) dla tak wydzielonego produktu wskazuje, że mieszanina zawierała około 60% 6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-1H-chinolinon-2 i 40% izomeru 3,4,4a,5,6,7-heksahydro.

46,5 g powyższej mieszaniny izomeru rozpuszczono w 400 ml tetrahydrofuranu (THF). Dodano 80 ml jodku metylu i uzyskaną mieszaninę oziębiono w kąpeli wodnej zawierającej lód. Porcjami dodano 9,6 g wodoru sodowego w postaci 50% zawiesiny w oleju mineralnym. Po dodaniu całej ilości zawiesiny wodoru sodowego usunięto kąpiel chłodzącą i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze otoczenia w atmosferze azotu.

Następnie mieszaninę rozcieńczono wodą i wodną mieszaninę starannie ekstrahowano chloroformem. Chloroformowe ekstrakty połączone i ekstrakty te przemyto nasyconym roztworem chlorku sodowego i wysuszono. Chloroform odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskano 47,3 g pozostałości w postaci pomarańczowego oleju. W wyniku krystalizacji z mieszaniny eteru i heksanu otrzymano kryształy 1-metylo-6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-chinolinon-2 i odpowiedniego izomeru 3,4,4a,5,6,7-heksahydro.

(Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 71,46; H — 6,71; N — 4,91

znaleziono: C — 71,33; H — 6,60; N — 4,67.

Powyższym sposobem poddano reakcji 59 g mieszaniny 6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-chinolinon-2 i 6-benzoiloksy-3,4,4a,5,6,7-heksahydro-2H-chinolinon-2 z jodkiem n-propyłu w obecności wodoru sodowego uzyskuje 1-n-propylo-6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-chinolinon-2 i odpowiedni izomer 3,4,4a,5,6,7-heksahydro. Związki te oczyszczono chromatograficznie na florisilu przy użyciu mieszaniny eteru i chloroformu jako eluantu. Powyższym sposobem stosując bromek benzylu zamiast jodku metylu otrzymano również mieszaninę 1-benzyl-6-benzoiloksyheksahydro-2H-chinolinonów.

Roztwór 47,3 g mieszaniny 1-metylo-6-benzoiloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2H-chinolinon-2 i odpowiedniego izomeru 3,4,4a,5,6,7-heksahydro uzyskanego powyższym sposobem rozpuszczono w 800 ml THF i roztwór oziębiono do temperatury około 0°C. Do tego roztworu dodano porcjami 20 g wodoru litowo-glinowego i uzyskaną mieszaninę reakcyjną ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Mieszaninę ochłodzono a nadmiar wodoru litowo-glinowego rozłożono dodając octanu etylu.

Następnie dodano 10% roztworu wodorotlenku

sodowego i mieszaninę rozcieńczono wodą w celu rozłożenia występujących związków metaloorganicznych. Wodną mieszaninę kilkakrotnie ekstrahowano mieszaniną chloroformu i izopropanolu. Organiczne ekstrakty połączono i przemywano nasyconym, wodnym roztworem chlorku sodowego oraz suszono. Rozpuszczalnik odparowano i jako pozostałość uzyskano mieszaninę enaminy 1-metylo-6-hydroksy-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinoliny i 1-metylo-6-hydroksy-1,2,3,4,4a,5,6,7-oktahydrochinoliny, będących produktami powyższej reakcji. (Redukcja wodorkiem litowo-glinowym służy do usunięcia grupy benzylowej przy atomie węgla w położeniu 6 w grupie alkoholu benzylowego, dzięki czemu w tym położeniu pierścienia pozostaje wolna grupa hydroksylowa).

Pozostałość tę bez dalszego oczyszczania rozpuszczono w około 300 ml eteru i eterowy roztwór nasycono gazowym chlorowodorem uzyskując w ten sposób chlorowodorek mieszaniny enaminy. Eter usunięto przez dekantację, pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 200 ml THF i 50 ml metanolu. Roztwór ten oziębiono w kąpielii wodnej zawierającej lód. Dodano 12 g cyjanoborowodoru sodowego jednocześnie chłodząc i mieszając. Po wprowadzeniu całej ilości cyjanoborowodoru mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze w ciągu 60 minut, po czym wylano ją do mieszaniny lodu i 1N roztworu kwasu solnego.

Wodny zakwaszony roztwór ekstrahowano chloroformem i chloroformowe ekstrakty odrzucono. Roztwór zalkalizowano dodając 14N wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Powstającą w tej reakcji trans-DL-1-metylo-6-hydroksydekahydrochinolinę, która nie rozpuszcza się w alkalicznym środowisku, oddzielono i ekstrahowano kilkakrotnie mieszaniną chloroformu i izopropanolu. Połączone ekstrakty przemyto nasyconym, wodnym roztworem chlorku sodowego i wysuszono. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 15 g trans-DL-1-metylo-6-hydroksydekahydrochinoliny.

Powtarzając kolejno powyższe reakcje mieszaninę 1-n-propylo-6-benzoyloksy-3,4,5,6,7,8-heksahydro-2(1H)chinolinonu i odpowiedniego izomeru 3,4,4a,5,6,7-heksahydro poddano najpierw redukcji przy użyciu wodoru litowo-glinowego z wytworzeniem mieszaniny Δ^4 i Δ^8 1-n-propylo-6-hydroksyoktahydrochinolin, które działając eterowym roztworem chlorowodoru przeprowadzono w chlorowodorek enaminy. W wyniku redukcji tego pośredniego chlorowodoru enaminy za pomocą cyjanoborowodoru sodowego otrzymano trans-DL-1-n-propylo-6-hydroksydekahydrochinolinę (z 58 g substancji wyjściowej uzyskano 30 g produktu).

15 g trans-DL-1-metylo-6-hydroksydekahydrochinoliny rozpuszczono w 250 ml 6N wodnego roztworu kwasu siarkowego. Roztwór oziębiono w kąpielii wodnej zawierającej lód. Mieszając w ciągu 10 minut wkroplono roztwór 10 g trójtlenku chromu w 60 ml 6N wodnego roztworu kwasu siarkowego. Usunięto kąpiel chłodzącą i mieszano w ciągu 60 minut w temperaturze otoczenia. Nadmiar środka utleniającego rozłożono dodając do mieszaniny reakcyjnej izopropanolu.

Następnie mieszaninę wylano do lodu i zakwaszono roztwór wodny zalkalizowano dodając 14N wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Uzyskaną w ten sposób trans-DL-1-metylo-6-ketodekahydrochinolinę, która rozpuszczalna jest w warstwie alkalicznej, oddzielono i ekstrahowano kilkakrotnie mieszaniną chloroformu i izopropanolu. Ekstrakty połączono i przemyto nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego oraz wysuszono. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano 7,7 g (45%) trans-DL-1-metylo-6-ketodekahydrochinoliny o temperaturze wrzenia 105–116°C (799,92 Pa).

Powyższym sposobem 29,5 g trans-DL-1-n-propylo-6-hydroksydekahydrochinoliny rozpuszczono w 300 ml lodowatego kwasu octowego, do którego dodano 8 ml 16N wodnego roztworu kwasu siarkowego. Następnie wkroplono 55 ml roztworu 26,7 g trójtlenku chromu w 23 ml 16N kwasu siarkowego. Opisanym powyżej sposobem wydzielono 21,4 g trans-DL-1-n-propylo-6-ketodekahydrochinoliny.

Mieszaninę reakcyjną przygotowano z 7,7 g trans-DL-1-metylo-6-ketodekahydrochinoliny, 36 g dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu i 250 ml benzenu. Benzen oddestylowano pod ciśnieniem atmosferycznym w atmosferze azotu aż do uzyskania połowy wyjściowej objętości (1,25 godziny). Benzen dodano w wystarczającej ilości od odparzenia pierwotnej objętości i proces ten powtórzono czterokrotnie.

Całość benzenu usunięto w końcu przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem i uzyskaną pozostałość rozpuszczono w 100 g dwumetyloacetatu dwumetyloformamidu. Roztwór ten ogrzewano w ciągu 20 godzin w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i chloroformowy roztwór pozostałości poddano chromatografii na 150 g florisilu przy użyciu dwuchlorku metylenu zawierającego wzrastające ilości metanolu (1–5%) jako eluantu.

Fracje zawierające podobne związki (na podstawie chromatografii cienkowarstwowej) połączono. Trzecią substancją wypływającą z kolumny był żółty osad (masa 3 g). Osad ten ogrzewano ze 100 ml eteru a uzyskany roztwór przesączano. Przesącz zateżono do objętości około 50 ml, uzyskano 590 mik trans-DL-1-metylo-6-keto-7-dwumetyloaminometylenodekahydrochinoliny o temperaturze topnienia 107–108°C.

(Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 70,23; H — 9,97; N — 12,60
znaleziono: C — 70,17; H — 9,74; N — 12,87.

Powtórzono powyższą reakcję z tym, że jako substancję wyjściową stosowano trans-DL-1-n-propylo-6-ketodekahydrochinolinę a produkt oczyszczano chromatograficznie na florisilu z zastosowaniem chloroformu zawierającego wzrastające ilości metanolu (1–5%) jako eluantu. Otrzymano trans-DL-1-n-propylo-6-keto-7-dwumetyloaminometylenodekahydrochinolinę.

Sól potasową glicyny przygotowano na drodze reakcji 975 mg glicyny i 790 mg wodorotlenku

potasowego w 100 ml bezwodnego etanolu. Dodano 2,8 g trans-DL-1-metylo-6-keto-7-dwumetylo-aminometylenodekahydrochinoliny i uzyskaną mieszaninę ogrzewano w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, lotne składniki usunęto pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozcieńczono eterem.

Uzyskaną mieszaninę przesączono i uzyskano 3,5 g adduktu. Addukt glicyny poddano następnie cyklizacji, dekarboksylacji i acetylowaniu przez ogrzewanie ze 100 ml bezwodnika octowego w ciągu 45 minut w temperaturze wrzenia w atmosferze azotu. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono i lotne składniki odparowano do sucha. Pozostałość zawierająca trans-DL-2-acetylo-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę zawieszono w dwuchlorku metylenu i zawieszinę odścisnęto uzyskując 1,7 g osadu.

Przesącz dwuchlorku metylenu poddano chromatografii na 150 g florisilu przy użyciu dwuchlorku metylenu zawierającego wzrastające ilości metanolu (0–5%) jako eluantu. Frakcje, które zgodnie z chromatogramem cienkowarstwowym zawierały takie same substancje połączone i połączone frakcje przemywano roztworem kwasnego węgla sodowego i nasyconym wodnym roztworem chloru sodowego oraz wysuszono.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano pozostałość, którą ponownie poddano chromatografii na 30 g florisilu przy użyciu chloroformu zawierającego 5% metanolu jako eluantu.

Frakcje, które według chromatografii cienkowarstwowej zawierają taką samą substancję połączone uzyskując 72 g lepkiego, pomarańczowego oleju zawierającego oczyszczone trans-DL-2-acetylo-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę. Pomarańczowy olej rozpuszczono w eterze i dodano doń roztwór 870 mg kwasu maleinowego w eterze. Temperaturę topnienia uzyskanego w ten sposób maleinianu po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru w stosunku 1:2 wynosiła 201–203°C.

Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 62,05; H — 6,94; N — 8,04
znaleziono: C — 61,81; H — 6,82; N — 7,97.

Powyższym sposobem trans-DL-2-acetylo-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę otrzymano z trans-DL-2-n-propylo-6-keto-7-dwumetyloaminometylenodekahydrochinoliny na drodze reakcji z solą potasową glicyny a następnie bezwodnikiem octowym. Związek oczyszczano chromatograficznie.

Przykład II. Wytwarzanie trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny z odpowiedniej pochodnej 2-acetylowej.

1,2 g maleinianu trans-DL-2-acetylo-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny zawieszono w 100 ml metanolu i dodano 10 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskaną mieszaninę mieszano w ciągu około 35 minut w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu, a następnie rozcieńczono dodając rozcień-

zonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego.

Uzyskany alkaliczny roztwór ekstrahowano kilkakrotnie chloroformem. Chloroformowe ekstrakty połączone i przemyto nasyconym wodnym roztworem chloru sodowego oraz wysuszono. Po odparowaniu chloroformu uzyskano 400 ml krystalicznej substancji o temperaturze topnienia 190–196°C (rozkład). Chloroformowy roztwór tej substancji oczyszczano chromatograficznie na 30 g florisilu przy użyciu chloroformu zawierającego wzrastające ilości metanolu (2–5%) jako eluantu. Drugim głównym składnikiem wypływającym z kolumny była trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolina.

Frakcje zawierające ten związek połączone i rozpuszczalnik usunęto przez odparowanie. Po krystalizacji tej pozostałości z eteru otrzymano 80 g trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny o temperaturze topnienia 200–222°C (rozkład).

(Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 75,74; H — 9,53; N — 14,72
znaleziono: C — 75,88; H — 9,28; N — 14,55.

Tym samym sposobem 4,8 g trans-DL-2-acetylo-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny zhydrolizowano przy użyciu rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskaną w ten sposób trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę oczyszczano chromatograficznie na florisilu przy użyciu chloroformu zawierającego wzrastające ilości metanolu (2–10%) jako eluantu. Frakcje zawierające według chromatogramu cienkowarstwowego pożądaný produkt połączone i odparowano z nich rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru oraz otrzymano 245 g krystalicznej trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny o temperaturze topnienia 189–171°C (rozkład). Sygnały w widmie NMR przy 52, 384 i 510 Hz (w CDCl₃).

Wyniki analizy elementarnej:

obliczono: C — 64,65; H — 7,84; N — 8,38
znaleziono: C — 64,40; H — 7,62; N — 8,12.

Przykład III. Wytwarzanie trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny.

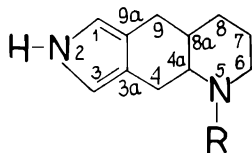
Trans-DL-2-acetylo-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę rozpuszczono w 20 ml metanolu i dodano 3 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszano w ciągu około 65 minut w temperaturze otoczenia w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą i rozcieńczoną mieszaninę ekstrahowano kilkakrotnie chloroformem. Chloroformowe ekstrakty połączone oraz przemyto nasyconym wodnym roztworem chloru sodowego i wysuszono.

Po odparowaniu chloroformu uzyskano pozostałość, która na chromatogramie cienkowarstwowym wykazywała jedną główną plamę. Na eterowym roztwór tej pozostałości będącej trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]-

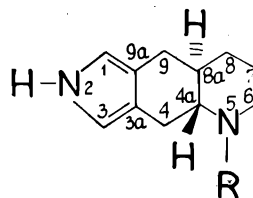
chinoliną uzyskaną w powyższej reakcji działano nadmiarem kwasu maleinowego w eterowym roztworze i w ten sposób uzyskano maleinian. Maleinian oddzielono przez odsączenie i krystalizację z mieszaniny eteru i metanolu. Otrzymano 215 mg maleinianu trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny o temperaturze topnienia 168–170°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

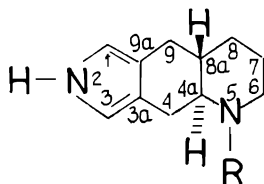
1. Sposób wytwarzania nowych oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub grupę allylową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 1c,



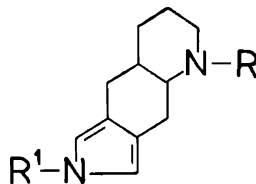
Wzór 1



Wzór 1a



Wzór 1b



Wzór 1c

w którym R¹ oznacza grupę alkilokarbonylową o 1–3 atomach węgla w części alkilowej, R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z zasadą i ewentualnie wytwarza się farmakologicznie dopuszczalne sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania trans-DL-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny, trans-DL-2-acetylo-5-n-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę poddaje się reakcji z wodorotlenkiem sodowym.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania trans-DL-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinoliny, trans-DL-2-acetylo-5-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-2H-pirololo[3,4-g]chinolinę poddaje się reakcji z wodorotlenkiem sodowym.

