



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

482.087

FECHA DE PRESENTACION

29-6-79

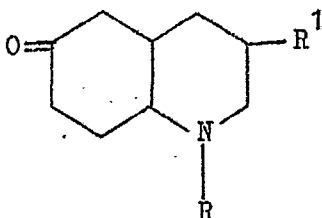
Cl. A1

PATENTE DE INVENCION

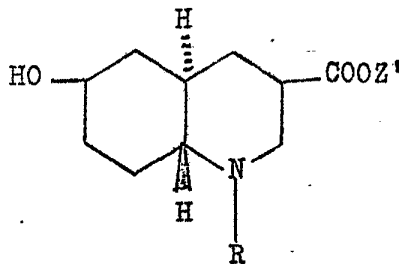
- 1 ABR. 1980

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
5061 31.641	22-1-79 19-4-79	ESTADOS UNIDOS
MICROFILMADO MICROFICHAS		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 215/06	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN LA PREPARACION DE OCTAHIDROPIRAZOLO [3,4-8] QUINOLINAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
ELI LILLY AND COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS.		
72 INVENTOR (ES)		
EDMUND CARL KORNFELD y NICHOLAS JAMES BACH, ambos de nacionalidad estadounidense.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de un compuesto intermedio de fórmula:



donde R es alquilo C₁-C₃, alilo o bencilo y R¹ es COOZ',
donde Z' es alquilo C₁-C₂ o fenil-(alquilo C₁-C₂), cuyo pro-
cedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto
10 de fórmula:



donde R y Z' son los definidos anteriormente, con hidroclo-
ruro de piridina y trióxido de cromo.

En las fórmulas anteriores, el término "alquilo C₁-C₂"
20 incluye metilo y etilo y "alquilo C₁-C₃" incluye también
n-propilo e isopropilo. El término "tolilo" incluye p-, m-,
y o-tolilo.

Los compuestos de esta invención se preparan de acuerdo
con un procedimiento ilustrado en general en el Esquema de
25 Reacción I. El procedimiento es ilustrado solamente con un
estereoisómero individual (se refiere a la estereoquímica
de la cabeza de puente), el isómero 4α,8α.

1

ESQUEMA DE REACCION I

5

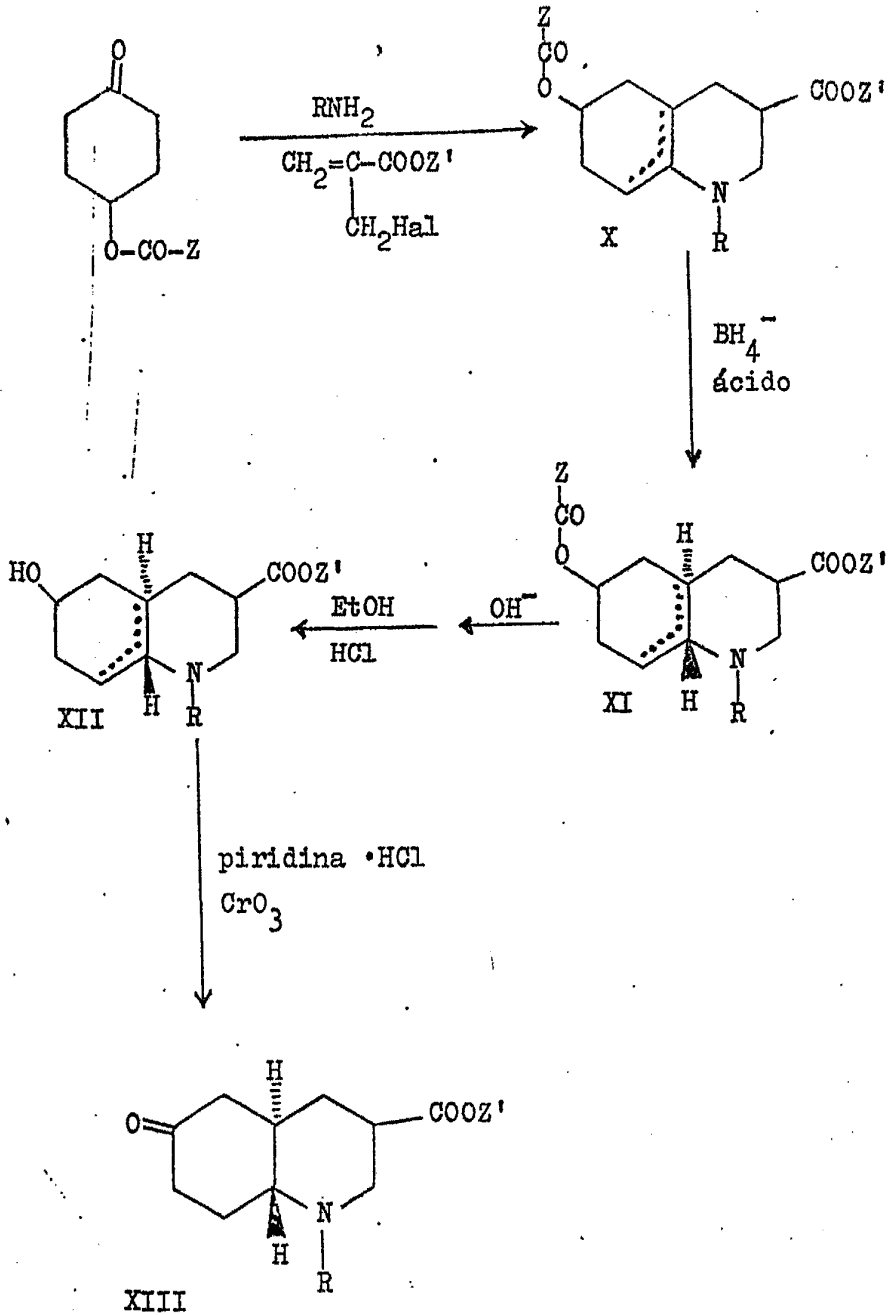
10

15

20

25

30



donde Z es alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , cicloalquilo C_5-C_6 , fenilo o fenilo sustituido donde el grupo sustituyente puede ser metilo, metoxi, cloro y similares, en cualquier posición del anillo fenílico; ilustrativamente, Z-CO puede ser acetilo, propionilo, butirilo, propiolilo, acrililo, benzóilo, p-toluilo, o-clorobenzóilo, η -metoxiben-

1 zofilo, etc; Z' es parte de un grupo fácilmente hidrolizable
Z'O-CO, tal como alquilo C₁-C₂, fenil-(alquilo C₁-C₂), ilus-
trativamente bencilo, fenetilo, p-metoxibencilo, metilo o
5 etilo; Z" es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₅-C₆, alquenilo
C₃-C₄, alquinilo C₃-C₄ y similares y Hal es cloro o bromo.

De acuerdo con el Esquema de Reacción I, se hace reac-
cionar una 4-aciloxiciclohexanona con un éster α -halometil-
acrílico, ilustrativamente el éster etílico, y una amina,
RNH₂, donde R es alquilo C₁-C₃, alilo o bencilo. El producto
10 de esta reacción es una mezcla de dl-1-sustituído-3-etoxicar-
bonil-6-aciloxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolina y dl-1-
sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxi-1,2,3,4,4a,5,6,7-octa-
hidroquinolina, representado por la fórmula X donde la línea
de puntos indica las posiciones alternativas de los dobles
15 enlaces. Se prepararon los hidroccloruros de estos isómeros
y la mezcla resultante se redujo con cianoborohidruro sódico
para dar trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxi-
decahidroquinolina (XI). Por hidrólisis de este diéster pa-
ra dar el ácido 6-hidroxi-3-carboxílico seguida de reesteri-
20 ficación del grupo ácido carboxílico con etanol u otro alco-
hol adecuado en presencia de ácido, se forma, como nuevo com-
puesto intermedio, trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-
hidroxidecahidroquinolina (XII). Por oxidación del grupo hi-
droxi con el reactivo de Sarett (hidroccloruro de piridina
25 y trióxido de cromo) se obtiene el correspondiente 6-oxo-de-
rivado intermedio nuevo (XIII).

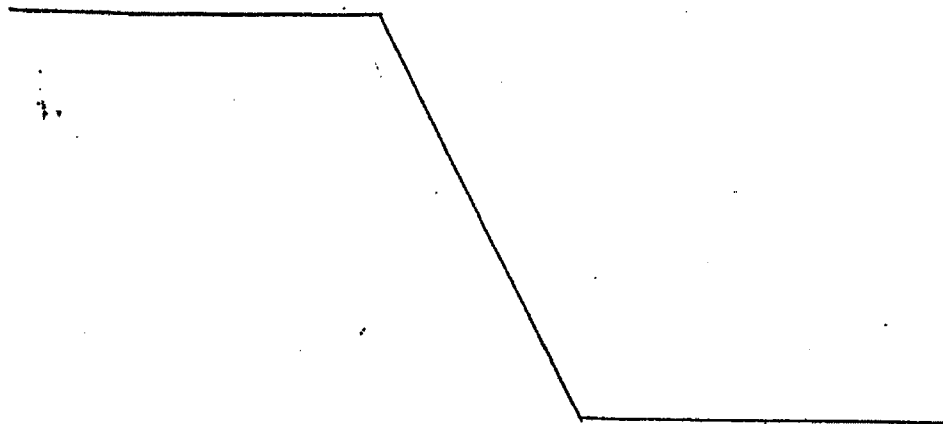
Los compuestos de esta invención son útiles como com-
puestos intermedios en el procedimiento de preparación de
productos finales descrito en la solicitud de patente
30 núm. 482.089 por "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE OCTA-

1 ción, la mezcla de reacción se agita durante 75 minutos más,
transcurridos los cuales se diluye con una solución acuosa
de bicarbonato sódico. La mezcla acuosa alcalina se extrae
5 varias veces con acetato de etilo. Se combinan los extractos
en acetato de etilo, se lavan con una solución acuosa satu-
rada de cloruro sódico y después se secan. Por evaporación
del disolvente se obtiene trans-dl-1-n-propil-3-etoxicarbo-
nil-6-benzoiloxidecahidroquinolina. El compuesto se disuel-
ve en una mezcla de 400 ml de metanol y 100 ml de hidróxi-
do sódico acuoso 2N. Esta mezcla se agita a la temperatura
10 ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 64 horas, trans-
curridas las cuales los constituyentes volátiles se separan
por evaporación a vacío. El residuo resultante se suspende
en 800 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhídrico acuoso 12N.
15 La mezcla de esterificación se calienta a la temperatura de
reflujo y se separan por destilación alrededor de 300 ml
de disolvente. Se agregan 300 ml más de etanol y la mezcla
de reacción se calienta a la temperatura de reflujo durante
26 horas en un aparato provisto de un separador Soxhlet con-
20 teniendo tamices 3A. Se enfría la mezcla de reacción, se di-
luye con bicarbonato sódico acuoso y la mezcla alcalina se
extrae varias veces con cloroformo. Se combinan los extrac-
tos clorofórmicos y los extractos combinados se lavan con
una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después
25 se secan. Por evaporación del cloroformo se obtienen 10,3 g
de un residuo constituido por la trans-dl-1-n-propil-3-eto-
xicarbonil-6-hidrolidecahidroquinolina formada en la hidró-
lisis anterior después de cromatografiar sobre 150 g de
30 florisil, empleando como eluyente cloroformo con cantidades

1
crecientes (2-10 %) de metanol.

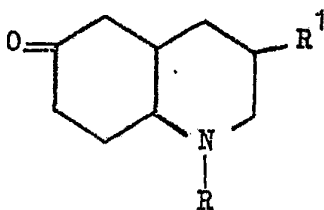
5 Se prepara una solución de 8,8 g de trans-dl-1-n-propil-3-etoxicarbonil-6-hidroxidecahidroquinolina y 400 ml de dicloruro de metileno. Se agregan 4,1 g de acetato sódico. A continuación se agregan 10,8 g de hidrocloreuro de piridina:trióxido de cromo y la mezcla resultante se agita
10 ta durante 22 horas aproximadamente. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra a vacío. El concentrado resultante se disuelve en cloroformo y la solución clorofórmica se cromatografía sobre 150 g de florisil, empleando como eluyente cloroformo con cantidades crecientes
15 (1-2 %) de metanol. Por cromatografía en capa fina se determinan las fracciones que contienen la trans-dl-1-n-propil-3-etoxicarbonil-6-oxodecahidroquinolina deseada.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



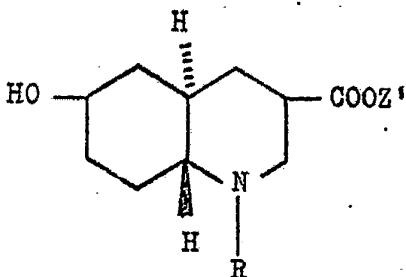
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos intermedios útiles en la preparación de octahidropirazolo [3,4-g] quinolinas de fórmula



XIII

donde R es alquilo C₁-C₃, alilo o bencilo y R¹ es COOZ', donde Z' es alquilo C₁-C₂ o fenil-alquilo C₁-C₂; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



XII

donde R y Z' son los definidos anteriormente, con hidrocloreuro de piridina y trióxido de cromo.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN LA PREPARACION DE OCTAHIDROPIRAZOLO [3,4-g] QUINOLINAS.

