



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 482.091	12 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 29 Junio 1979	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
5061	22 de Enero de 1979	ESTADOS UNIDOS
31.641	19 de Abril de 1979	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 215/26	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN LA PREPARACION DE OCTAHIDROPIRAZOLO 3,4-g. 7 QUINOLINAS.

71 SOLICITANTE (S)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS

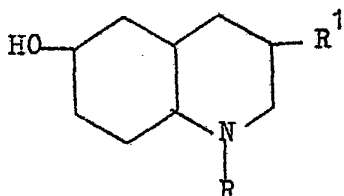
72 INVENTOR (ES) Edmund Carl Kornfeld y Nicholas James Bach, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la firma solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

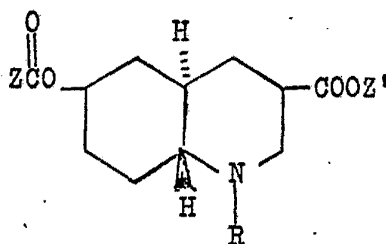
DON BERNARDO UNGRIA GOLBURU

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



XII

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
10 procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula:



XI

donde R y Z' son los definidos anteriormente y Z es alqui-
lo C₁-C₃, alqueno C₂-C₃, alquino C₂-C₃, cicloalquilo
C₅-C₆, fenilo o fenilo sustituido, mediante hidrólisis pa-
20 ra dar un ácido 6-hidroxi-3-carboxílico, seguido de reeste-
rificación con un alcohol en presencia de un ácido.

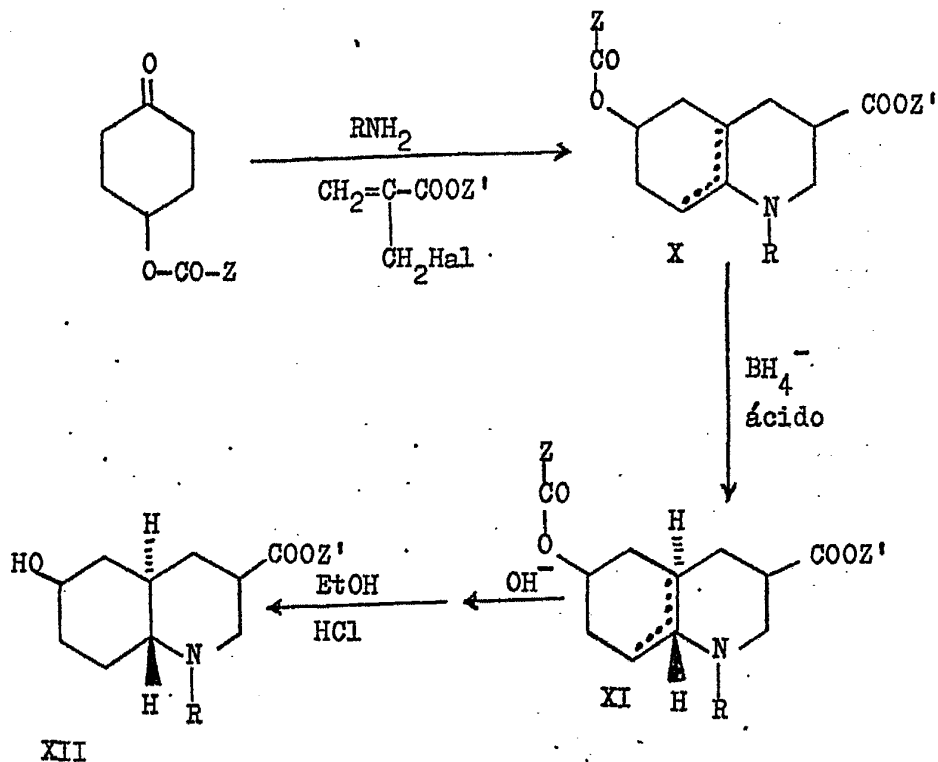
En las fórmulas anteriores, el término "alquilo C₁-C₂"
incluye metilo y etilo y el término "alquilo C₁-C₃" incluye
también n-propilo e isopropilo. El término "tolilo" incluye
25 p-, m- y o-tolilo.

Los compuestos de esta invención se preparan por un
procedimiento ilustrado en general en el Esquema de Reac-
ción I. El procedimiento es ilustrado solamente con un es-
tereoisómero individual (que se refiere a la estereoquímica
30 de la cabeza de puente), el isómero 4aa, 8aa.

1

ESQUEMA DE REACCION I

5



10

15

20

25

donde Z es alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₅-C₆, 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, benzofilo, p-toluilo, o-clorobenzofilo, m-metoxibenzofilo, etc; Z' es parte de un grupo fácilmente hidrolizable Z'O-CO, tal como alquilo C₁-C₂, fenil-(alquilo C₁-C₂), ilustrativamente bencilo, fenetilo, p-metoxibencilo, metilo o 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 reaccionar una 4-aciloxiciclohexanona con un éster α-halometilacrílico, ilustrativamente el éster etílico, y una amina, RNH₂, donde R es alquilo C₁-C₃, alilo o bencilo. El producto

30

1 de esta reacción es una mezcla de dl-1-sustituído-3-etoxi-
carbonil-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-
5 hidroquinolina, representado por la fórmula X donde la línea
de puntos indica las posiciones alternativas de los dobles
enlaces. Se prepararon los hidrocioruros de estos isómeros
y la mezcla resultante se redujo con cianoborohidruro sódico
para dar trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxideca-
hidroquinolina (XI). Por hidrólisis de este diéster para dar
10 el ácido 6-hidroxi-3-carboxílico seguida de reesterificación
del grupo ácido carboxílico con etanol u otro alcohol adecua-
do en presencia de ácido, se forma, como nuevo compuesto in-
termedio, trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-hidroxide-
cahidroquinolina (XII).

15 Los compuestos de esta invención son útiles como com-
puestos intermedios para la obtención de los productos fina-
les descritos en la solicitud de patente n° 482.089 por
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE OCTAHIDROPIRAZOLO [3,4-g]
QUINOLINAS", presentada en esta misma fecha.

20 La invención es ilustrada además mediante el siguiente
ejemplo específico.

EJEMPLO 1

25 Una mezcla de 10 ml de n-propilamina y 400 ml de tolueno
se enfría en un baño de agua de hielo. Se agrega gota a
gota una solución de 16,5 g de α -(bromometil)acrilato de etil-
lo en 50 ml de tolueno. La mezcla resultante se agita mien-
tras se enfría durante unos 25 minutos. A continuación se
agrega gota a gota una solución de 11 g de 4-benzoiloxiciclo-
hexanona en 75 ml de tolueno. Esta nueva mezcla se calienta
30 en atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo durante

1 23 horas aproximadamente. El refrigerante de reflujo va pro-
visto de un extractor Soxhlet que contiene tamices 5A para
separar el agua. A continuación se enfría la mezcla de reac-
ción y se filtra la mezcla enfriada. Por evaporación del fil-
5 trado se obtiene un residuo formado por una mezcla de 1-n-
propil-3-etoxicarbonil-6-benzoiloxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-
quinolina y 1-n-propil-3-etoxicarbonil-6-benzoiloxi-1,2,3,4,-
4a,5,6,7-octahidroquinolina. El residuo se disuelve en una
mezcla disolvente de éter-cloroformo y la solución resultan-
10 te se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso mientras se man-
tiene la temperatura entre 0 y 5°C. El disolvente se separa
por decantación de los hidrocloruros cristalinos así forma-
dos. Las sales se disuelven en 100 ml de metanol. Se agregan
300 ml de tetrahidrofurano y la solución resultante se enfría
15 en un baño de hielo. Se agregan poco a poco 15 g de cianobo-
rohidruro sódico a la mezcla de reacción agitada y enfriada.
Una vez completada la adición la mezcla de reacción se agi-
ta durante 75 minutos más, transcurridos los cuales se diluye
con una solución acuosa de carbonato sódico. La mezcla acuo-
20 sa alcalina se extrae varias veces con acetato de etilo. Se
combinan los extractos en acetato de etilo, se lavan con una
solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan. Por
evaporación del disolvente se obtiene trans-dl-1-n-propil-
3-etoxicarbonil-6-benzoiloxidecahidroquinolina. El compues-
25 to se disuelve en una mezcla de 400 ml de metanol y 100 ml
de hidróxido sódico acuoso 2N. Esta mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 64 horas,
transcurridas las cuales los constituyentes volátiles se se-
paran por evaporación a vacío. El residuo resultante se sus-
30 pende en 800 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhídrico acuo-

1

so 12N. La mezcla de esterificación se calienta a la temperatura de reflujo y se separan por destilación alrededor

5

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 conteniendo tamices 3A. Se enfría

10

la mezcla de reacción, se diluye con bicarbonato sódico acuoso y la mezcla alcalina se extrae varias veces con

15

cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos y los extractos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secan. Por evaporación

20

del cloroformo se obtienen 10,3 g de un residuo constituido por la trans-dl-1-n-propil-3-etoxicarbonil-6-hidroxidecahidroquinolina formada en la hidrólisis anterior después de cromatografiar sobre 150 g de florisil, empleando como eluyente cloroformo con cantidades crecientes

(2-10 %) de metanol.

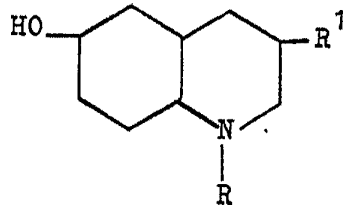
25

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

30

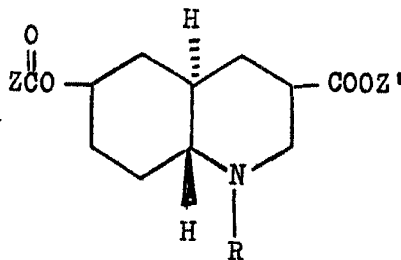
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de compuestos intermedios utiles en la preparaci3n de octahidropirazolo [3,4-g] quinolinas de f3rmula



XII

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 f3rmula



XI

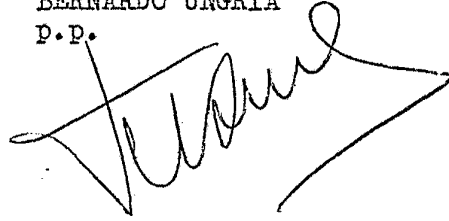
donde R y Z' son los definidos anteriormente y Z es alquilo C₁-C₃, alquenoilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, cicloalquilo C₅-C₆, fenilo o fenilo sustituido, mediante hidr3lisis para formar un 3cido 6-hidroxi-3-carboxilico, seguido de reesterificaci3n con un alcohol en presencia de un 3cido.

2. Se reivindica por 3ltimo como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invenci3n que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS INTERMEDIOS UTILES EN LA PREPARACION DE OCTAHIDROPIRAZOLO [3,4-g.] QUINOLINAS.

Rg

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me-
canografiadas.

5 Madrid, 29 de Junio de 1979
BERNARDO UNGRIA
D.P.



10

15

20

25

30

