

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

126 673

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 79 10 13 (P. 230213)

Pierwszeństwo: 78 10 13 dla zastrz. 3 i 4
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 80 12 01.

Opis patentowy opublikowano: 1985 08 30

Int. Cl.³
C07D 487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: F. Hoffmann – La Roche u. Co., Aktiengesellschaft,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe, acylowe, aryłowe lub aralkilowe, a R_4 oznacza rodnik alkilowy, alkoksyalikilowy lub alkilocykloalkilowy oraz optycznych i geometrycznych izomerów tych związków i ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Stosowane tu określenie „rodnik alkilowy” oznacza korzystnie niższy rodnik alkilowy, to jest nasycony rodnik węglowodorowy o 1–7 atomach węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, III-rzęd. butylowy, neopentylowy, pentylowy, heptylowy itp. Określenie „rodnik alkoksyalikilowy” oznacza korzystnie niższy rodnik alkoksyalikilowy, to jest rodnik eteru alkilowego, w którym niższy rodnik alkilowy jest taki jak opisano wyżej, np. rodnik metoksyalikilowy, etoksyalikilowy, propoksyalikilowy, pentoksyalikilowy itp. Określenie „rodnik alkenylowy” korzystnie oznacza niższy rodnik alkenylowy, to jest nienasycony rodnik węglowodorowy o 2–7 atomach węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony, np. rodnik winylowy, allylowy itp. Określenie „atom chlorowca” oznacza atom bromu, chloru, fluoru i jodu. Określenie „rodnik aryłowy” oznacza rodnik fenyłowy albo rodnik fenyłowy mający jeden lub większą liczbę podstawników, takich jak chlorowiec, rodnik trójfluorometyłowy, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki alkoksyalikilowe, grupa nitrowa, grupa aminowa, niższe grupy alkiloaminowe i niższe grupy dwualkiloaminowe. Określenie „rodnik aralkilowy” oznacza korzystnie rodnik benzylowy i rodniki podobne. Określenie „rodnik acylowy” oznacza rodnik alkanoiłowy pochodzący od alifatycznego kwasu karboksyalikilowego o 1–7 atomach węgla, taki jak rodnik formylowy, acetylony, propionylony itp., albo rodnik aroilowy pochodzący od aromatycznego kwasu karboksyalikilowego, taki jak rodnik benzoyłowy itp. Określenie „rodnik cykloalkilowy” oznacza rodnik cykloalkilowy o 3–6 atomach węgla, to jest rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy i cykloheksylowy lub rodnik dwucykloalkilowy, taki jak rodnik bornylowy albo rodnik trójcykloalkilowy, taki jak adamantylowy.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te, w których R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkilowe, a R_4 oznacza rodnik alkilowy lub alkoksyalikilowy.

Najkorzystniejszymi związkami o wzorze 1 wytwarzanymi sposobem według wynalazku są:
 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]-izochinolinon-4,
 /-/-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 chlorowodorek /-/-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4 $\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$,
 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]-izochinolinon-4,
 chlorowodorek 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4,
 2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4 oraz
 dwuwodnian chlorowodoru 2,6-dwumetylo-3-etylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4.

Jako przykłady związków o wzorze 1, wymienia się: 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 /+/-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 chlorowodorek /+/-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4 $\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$,
 chlorowodorek 3,6-dwumetylo-2-/2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4,
 3,6-dwumetylo-2-/2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2,6-dwumetylo-3-butylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylometylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylometylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-1H-pirol[2,3-g]izochinolinonu-4 $\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$,
 2,6-dwumetylo-3-cyklopropylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2-benzylo-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3,6-dwumetylo-2-/2-propenylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2,6-dwumetylo-3-/2-propenylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3,6-dwuetylo-2-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2-metylo-3-etylo-6-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2-metylo-3-etylo-6-butylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2-metylo-3-etylo-6-pentylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 6-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2,6-dwumetylo-3-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3-etylo-2-metylo-6-/2-metylopropylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3-etylo-2-metylo-6-cyklobutylometylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3-etylo-2-metylo-6-heksylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 3-etylo-2-metylo-6-heptylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2,6-dwumetylo-3-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4,
 2,6-dwumetylo-3-etylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-cis-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4 oraz
 2-acetylo-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolinon-4.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować jako izomery 4a,8a-trans lub 4a,8a-cis albo ich mieszaniny. Korzystniejsze są izomery 4a,8a-trans.

Związki o wzorze 1, ich optyczne i geometryczne izomery i farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_4 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 7 w obecności środka redukującego lub ze związkiem o ogólnym wzorze 8, albo jego prekursorem, przy czym we wzorach 7 i 8 R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie izomeryzuje się mieszaninę otrzymanych izomerów cis i trans tak, aby końcowy produkt zawierał głównie izomer trans i/lub ewentualnie wyosobnia się z otrzymanej mieszaniny izomer trans, i/lub ewentualnie rozdziela się otrzymaną mieszaninę racemiczną na optyczne antypody i/lub ewentualnie przeprowadza się otrzymany związek lub otrzymaną farmakologicznie niedopuszczalną sól addycyjną z kwasem w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną tego związku z kwasem.

Poniżej opisano bardziej szczegółowo wytwarzanie związków o wyżej opisanym wzorze 1, ich optycznych i geometrycznych izomerów i farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, jak również różnych produktów pośrednich, w oparciu o podany na rysunku schemat, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane.

Zgodnie ze schematem związku o wzorze 4, w którym R_4 oznacza rodnik metylowy, wytwarza się przez reakcję pierwszorzędowej aminy o wzorze 14 z chloromrówczanem etylu i redukcją otrzymanego uretanu o wzorze 3 wodorkiem litowoglinowym, przy czym otrzymuje się N-metyloaminę o wzorze 4. Ogólnie biorąc, związki o wzorze 4 można wytwarzać przez redukcyjne alkiłowanie związków o wzorze 14 za pomocą odpowiedniego aldehydu, np. aldehydu octowego itp. i cyjanoborowodoru sodowego w znanych warunkach [np. R.F.Borch, J.Am.Chem.Soc. 93, 2897 (1971)].

Syntezę związków o wzorze 1 przedstawia część II schematu zgodnie, z którym pierścień izochinolinowy wytwarza się przez wytworzenie pierścienia pirolowego. Jak podano na tym schemacie, (3,5-dwumetoksyfenylo)-etyloaminę o wzorze 4 wraz z wodnym roztworem aldehydu mrówkowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymując czterowodorozochinolinę o wzorze 10. Drogą redukcji Bircha czterowodorozochinolinę o wzorze 10 za pomocą litu w amoniaku zawierającym III-rzęd.butanol otrzymuje się sześciowodorozochinolinę o wzorze 11. Można też stosować inne modyfikacje redukcji Bircha. Tak np. aminę o wzorze 10 można poddawać reakcji z metalem alkalicznym, takim jak sód, lit, potas lub cez, w amoniaku lub aminie, takiej jak metyloamina lub etyloamina, w obecności niższego alkanolu, takiego jak etanol, butanol lub III-rzęd.butanol. Reakcję zwykle prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika lub w niższej, np. -78°C do 15°C . Jeżeli stosuje się amoniak, to reakcję prowadzi się w stanie wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Ewentualnie można też stosować dodatek innych rozpuszczalników takich jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran.

Hydrolizę surowej sześciowodorozochinolinę o wzorze 11 prowadzi się łatwo stosując zwykłe metody hydrolizy enoloeterów, np. za pomocą kwasu w środowisku wodnym, np. kwasu solnego, bromowodorowego, mrówkowego, octowego, p.toluenosulfonowego i nadchlorowego. Kwasy te można stosować w postaci wodnych roztworów lub w mieszanych rozpuszczalnikach. Na 1 mol sześciowodorozochinolinę trzeba stosować co najmniej 2 równoważniki wody i więcej niż 1 równoważnik kwasu. Przykładami rozpuszczalników, które można stosować, są: czterowodorofuran, benzen, eter dwuetylowy, aceton, toluen, dioksan i acetonitryl. Na przykład drogą hydrolizy związku o wzorze 11, w którym R_4 oznacza rodnik metylowy, za pomocą 2n kwasu solnego w temperaturze pokojowej lub wyższej, albo za pomocą wodnego roztworu kwasu octowego w temperaturze od 40°C do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymuje się dwuketon o wzorze 2, w którym R_4 oznacza rodnik metylowy.

Dwuketon o wzorze 2 poddaje się kondensacji metodą Knorr'a, otrzymując pirolizochinolinę o wzorze 1. Kondensacja Knorr'a jest znaną metodą wytwarzania pirolu, przy czym można stosować różne znane odmiany tej metody [patrz przykładowe warunki, J.M.Patterson, Synthesis, 281 (1976) i podane tam referencje]. Na przykład uważa się, że reakcja izonitrozoketonu o wzorze 7 w obecności środka redukującego, np. cynku z wodnym roztworem kwasu octowego lub kwasu solnego przebiega z wytwarzaniem związku aminokarbonylowego o wzorze 8 jako produktu pośredniego, który następnie kondensuje się z dwuketonem o wzorze 2, dając jako produkt pirolizochinolinę o wzorze 1. Kondensację można też prowadzić ze związkiem aminokarbonylowym o wzorze 8 lub jego prekursorem, takim jak chlorowodorek aminoketonu albo acetalowa pochodna aminoketonu lub aminoaldehydu. Korzystnie stosuje się prekursor aminoketonu lub aminoaldehydu, gdyż takie związki są odporne na samokondensację. Najlepiej jest wytwarzać je in situ, gdyż wówczas składnik aminokarbonylowy uwalnia się w obecności dwuketonu o wzorze 2. Składnik aminokarbonylowy niezwłocznie reaguje i wytwarza się pirolizochinolina o wzorze 1. Nie jest konieczne wyosobnianie dwuketonu o wzorze 2 przed przeprowadzaniem kondensacji Knorr'a, gdyż warunki prowadzenia reakcji są dostateczne do przeprowadzenia hydrolizy związku o wzorze 11 z wytworzeniem dwuketonu o wzorze 2. Kondensację Knorr'a najkorzystniej prowadzi się przy wartości pH od około 2 do 6. Przy wartości pH znacznie wyższej niż 6 powstają znaczne straty wydajności na skutek wytwarzania produktów samokondensacji związku aminokarbonylowego o wzorze 8.

Korzystnie izonitrozoketon o wzorze 7 i pył cynkowy w wodnym roztworze kwasu octowego kondensuje się z dwuketonem o wzorze 2, w którym R_4 oznacza rodnik metylowy, otrzymując N-metylo-pirolizochinolinę o wzorze 1, w którym R_4 oznacza rodnik metylowy.

Kondensację Knorr'a korzystnie prowadzi się w temperaturze od około temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Izonitrozoketony o wzorze 7 są związkami znanymi [patrz np. Ferris, J.Org.Chem., 24, 1726 (1959)] lub można je łatwo wytwarzać przez nitrozowanie odpowiednich ketonów, np. azotynem alkilowym, albo w przypadku wysoce kwasowych β -dwuketonów lub β -ketenestrów za pomocą azotynu sodowego.

Przykładami izonitrozoketonów, które można stosować w kondensacji Knorr'a, są:

2-izonitrozopentanon-3,
jednooksym butanodionu-2,3,

2-izonitrozo-4-metylopentanon-3,
2-izonitrozoheksanon-3,
2-izonitrozoheptanon-3,
3-izonitrozo-4-metylopentanon-2,
2-izonitrozo-1-cyklopropylopropanon-1,
3-izonitrozoheksen-5-on-2,
cyklopropylo-2-izonitrozopropanon-1 i
3-izonitrozo-4-fenyllobutanon-2.

W reakcjach opisanych w schemacie powstają obydwa izomery związków o wzorze 1, a mianowicie izomer trans o wzorze 1', w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, jak również izomer cis o wzorze 1'', w którym R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, przy czym przeważa izomer trans. Czysty izomer trans można oddzielać drogą chromatografii lub krystalizacji.

Dłuższe ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej lub oddzielne ogrzewanie mieszaniny chlorowodorów związków o wzorach 1' i 1'', np. w glikolu etylenowym w stanie wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, można stosować w celu wytworzenia mieszaniny izomerów cis i trans zawierającej ostatecznie głównie izomer trans, który można łatwo wyosobnić przez krystalizację lub rozdzielanie chromatograficzne.

Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami i tak też mogą tworzyć farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, np. z kwasami chlorowcowodorowymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy lub jodowodorowy i z innymi kwasami mineralnymi, takimi jak kwas siarkowy, azotowy, fosforowy itp., z kwasami alkilosulfonowymi lub monoarylosulfonowymi, takimi jak kwas etanosulfonowy, toluenosulfonowy, benzenosulfonowy itp. i z innymi kwasami organicznymi, takimi jak kwas octowy, winowy, maleinowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy, askorbinowy itp. Niedopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne związków o wzorze 1 można przeprowadzać w addycyjne sole z kwasami dopuszczalne farmakologicznie, stosując znane reakcje podwójnej wymiany, w celu zastąpienia anionu farmakologicznie niedopuszczalnego anionem dopuszczalnym. Można też zobojętniać farmakologicznie niedopuszczalną sól addycyjną z kwasem i otrzymaną wolną zasadę poddawać reakcji, w wyniku której otrzymuje się farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem. Sole addycyjne z kwasami mogą też występować w postaci wodnianów.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole wykazują działanie neuroleptyczne, ale ważną ich cechą jest brak działania powodującego spadek ciśnienia, przy czym wykazują tylko słabe działanie kateleptyczne. Dzięki temu, związki o wzorze 1 są użyteczne jako środki przeciwko psychozie, np. przy leczeniu wczesnego otępienia. Właściwości związków o wzorze A, dzięki którym nadają się one jako środki przeciwko psychozie, można wykazać znanymi metodami na zwierzętach ciepłokrwistych.

Jedną z tych metod na przykład polega na tym, że przyuczone szczury umieszcza się w doświadczalnych komorach wyposażonych w reagującą dźwignię, podłogę z siatki stalowej do dawania wstrząsu elektrycznego i głośnik do nadawania bodźców słuchowych. W każdej z prób stosuje się trwający 15 sekund sygnał ostrzegawczy (bodziec uwarunkowany), kontynuuje się go w ciągu dalszych 15 sekund wraz z wstrząsem elektrycznym (bodziec nieuwarunkowany, 1,0 mA, 350 V, prąd stały). Szczury mogą zakończyć próbę w każdej chwili przez naciśnięcie dźwigni reagującej. Naciśnięcie dźwigni w ciągu pierwszych 15 sekund trwania sygnału ostrzegawczego przerywa próbę przed wywołaniem wstrząsu elektrycznego i jest uważana za reakcję szczura w celu uniknięcia tego wstrząsu, zaś naciśnięcie dźwigni w czasie trwania wstrząsu elektrycznego oznacza reakcję zmierzającą do ucieczki od tego wstrząsu. Próby prowadzi się co 2 minuty w ciągu 1 godziny (30 testów w czasie jednego cyklu prób).

Przyuczone szczury wykazują dostateczną zdolność unikania wstrząsów (0–3 przypadków nie uniknięcia w czasie jednego cyklu prób). Badane związki podaje się odpowiednio wcześniej co najmniej 2 do 4 szczurom dla każdej dawki w pewnych granicach wielkości tych dawek. Niektóre szczury otrzymują równocześnie sam nośnik. Co tydzień stosuje się naprzemian jedną próbę w celu określenia zdolności unikania i jedną próbę z wstrząsem elektrycznym, przy czym obserwuje się zachowanie szczurów pojedynczo. Cykl prób dzieli się na 3 kolejne etapy trwające po 20 minut (10 prób). Reakcje szczurów sumuje się dla każdej dawki w czasie każdego etapu. Liczbę prób, w których szczury nie przejawiały zdolności unikania wstrząsu (AB) lub zdolności przerywania trwania wstrząsu (EB) określa się dla tego etapu, w którym przy każdej dawce reakcja szczurów była największa. Dawkę potrzebną do osiągnięcia 50% uników (AB 50) oblicza się na podstawie krzywej spadku skuteczności, wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów. Najmniejszą dawkę powodującą uzyskanie 20% przerywania wstrząsu (EB 20) odczytuje się z wykresu zależności skutku od wielkości dawki. W celu otrzymania wartości tej zależności na jednej osi nanosi się logarytm dawki i na drugiej osi skutek w procentach.

Środki przeciwko psychozie można odróżnić od leków innych typów, które wpływają na zachowanie się szczurów w wyżej opisanej metodzie badania, a mianowicie jest większa różnica pomiędzy wielkością dawki tych środków potrzebnej do wywołania reakcji unikania i reakcji przerywania wstrząsu. Kliniczna siła działania tych środków przeciwko psychozie stosowanych w sposób znany w lecznictwie i ich właściwości są w charakterystyczny sposób silnie związane z ich siłą działania w opisanych wyżej próbach, toteż związki o wzorze 1 można stosować w lecznictwie w dawkach odpowiadających sile działania oznaczonej tą metodą.

Jeżeli jako substancję badaną stosuje się 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9- ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-piolo [2,3-g]izochinolinon-4 wykazujący wartość LD_{50} wynoszącą, np. 350 mg/kg przy doustnym podawaniu go myszom, wówczas jego działanie neuroleptyczne obserwuje się przy AB_{50} wynoszącej 0,7 mg/kg przy podawaniu doustnym i 0,095 mg/kg przy podawaniu podskórnym. W przypadku /-enancjomeru tego związku obserwuje się działanie neuroleptyczne przy dawce AB_{50} wynoszącej 0,48 mg/kg przy podawaniu doustnym. Podobnie też, jeżeli jako badaną substancję stosuje się chlorowoderek 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9- ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-piolo [2,3-g]izochinolinonu-4, to neuroleptyczną aktywność obserwuje się przy dawce AB_{50} wynoszącej 0,48 mg/kg przy podawaniu doustnym.

Działanie związków o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami przeciwko psychozie jest jakościowo podobne do działania haloperidolu, trójfluoroperazyny i molindonu, będących środkami leczniczymi o znanych właściwościach. Z tego też względu można stwierdzić, że związki o wzorze 1 wykazują aktywność właściwą dla środków przeciwko psychozie mających znaną skuteczność i bezpieczeństwo w stosowaniu.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami można stosować w postaci takiej jak znane preparaty farmakologiczne. Na przykład, jednostkowa dawka do podawania doustnego zawiera lub wynosi 0,05–50 mg związku o wzorze 1 albo jego farmakologicznie dopuszczalnej soli, zaś odpowiednia dawka dzienna dla zwierząt ciepłokrwistych przy podawaniu doustnym wynosi od około 0,001 mg/kg do około 10 mg/kg. Można jednak w przypadku poszczególnych zwierząt ciepłokrwistych zmieniać wielkość dawek i dostosowywać je do konkretnych potrzeb i zgodnie z fachową oceną osoby podającej środek lub nadzorującej jego podawanie. Poza tym, można też zmieniać częstotliwość dawek, w zależności od aktywności substancji czynnej zawartej w leku oraz potrzeb i wymagań dyktowanych przez sytuację farmakologiczną.

Do opisanych wyżej celów związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami stosuje się w postaci preparatów, zawierających również znane, obojętne dodatki, stosowane w preparatach farmakologicznych i odpowiednich do podawania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty takie mają postać tabletek, zawiesin, roztworów itp. Można też związek o wzorze 1 wprowadzać do miękkich lub twardych kapsułek i stosować w tej postaci. Jako obojętne dodatki przy wytwarzaniu preparatów zawierających związek o wzorze 1 lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami stosuje się substancje znane fachowcom i w wielkościach, które będą jasne dla fachowców. Dodatki takie mogą być substancjami nieorganicznymi lub organicznymi i obejmują one np. wodę, żelatynę, laktozę, skrobię, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, żywice naturalne, poliglikole alkilenowe itp. W razie potrzeby do preparatów można też wprowadzać substancje konserwujące, stabilizatory, substancje zwilżające, emulgatory, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne, substancje buforowe itp.

Ponieważ związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają asymetryczny atom węgla, przeto zwykle otrzymuje się je w postaci racemicznych mieszanin. Rozdzielanie takich racematów na optycznie czynne izomery można prowadzić znanymi sposobami. Niektóre racemiczne mieszaniny można strącać jako eutektyki i następnie rozdzielać, ale korzystnie jest rozdzielać na drodze chemicznej. Na tej drodze, za pomocą optycznie czynnego środka rozdzielającego z racemicznej mieszaniny wytwarza się diastereoizomery, np. stosując optycznie czynny kwas, taki jak kwas /+/-winowy, wytwarza się diastereoizomeryczną sól. Wytworzone diastereoizomery rozdziela się za pomocą frakcjonowanej krystalizacji i można je przeprowadzać w odpowiadającą im zasadę, będącą izomerem optycznym. Zgodnie z tym, wynalazek obejmuje również optycznie czynne izomery związków o wzorze 1 oraz ich racematy.

Poza tym na skutek możliwości różnego rozmieszczenia przestrzennego atomów, można wytwarzać związki według wynalazku w więcej niż jednej postaci izomerów geometrycznych. Związki o wzorze 1 wytwarzane zgodnie z wynalazkiem obejmują wszystkie te rodzaje postaci izomerycznych. Zgodnie z tym należy rozumieć, że podane niżej przykłady stanowią ilustrację określonych mieszanin geometrycznych izomerów lub pojedynczych izomerów geometrycznych i nie stanowią ograniczenia zakresu wynalazku.

Podane niżej przykłady ilustrują bliżej przedmiot wynalazku. Temperatury podane w przykładach, o ile nie zaznaczono inaczej, stanowią temperatury w °C.

Przykład I. Ester etylowy kwasu N-2-/3,5-dwumetoksy-fenilo/-etylo- karbaminowego

Do 5-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i wkraplacz wprowadza się 32,63 g chlorowodoru /3,5-dwumetoksyfenilo/-etyloaminy, 600 ml wody, 600 ml dwuchlorometanu i 150 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego. Do mieszaniny mieszając i chłodząc w kąpeli lodowej wkrapla się 16,28 g chloromrówczanu etylu w 60 ml dwuchlorometanu w ciągu 30 minut. W ciągu dodawania wprowadza się 150 ml 1n roztworu wodorotlenku sodu w 8 porcjach w celu utrzymania wartości pH pomiędzy 8 a 9. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę przenosi się następnie do rozdzielacza i oddziela fazę organiczną. Wodny roztwór ekstrahuje się 200 ml dwuchlorometanu i roztwory organiczne łączy się i przemycia 100 ml wody i 100 ml solanki, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i sączy. Przesącz zateża się na wyparce rotacyjnej, otrzymując 37,1 g surowego estru etylowego kwasu N-2-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etylo-karbaminowego w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład Ia. Chlorowodorek N-metylo-/3,5-dwumetoksy-fenilo/-etyloaminy

Do 3-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej wyposażonej w mieszadło mechaniczne, wkraplacz i chłodnicę wprowadza się 180 ml 70% roztworu dwuwodoro-bis-/2-metoksyetoksy/-glinianu sodu i 700 ml suchego czterowodorofuranu. Mieszaninę chłodzi się w kąpeli lodowej i dodaje w ciągu 15 minut roztwór 37,1 g surowego estru etylowego kwasu N-2-/3,5-dwumetoksy-fenilo/-etylo-karbaminowego w 100 ml suchego czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi w kąpeli lodowej. Nadmiar wodoru rozkłada się przez wkraplanie 100 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu. Po zakończeniu dodawania zasady warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje 100 ml eteru. Połączone roztwory organiczne zateża się na wyparce rotacyjnej, uzyskując olej, który rozpuszcza się w 300 ml eteru. Roztwór eterowy przemycia się 50 ml wody, 50 ml solanki, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i sączy. Do przesączu dodaje się 70 ml eterowego roztworu chlorowodoru, przy czym wytrąca się chlorowodorek aminy. Substancję stałą zbiera się na sączku Buchnera i krystalizuje z 180 ml absolutnego etanolu i 270 ml eteru, otrzymując 28,9 g chlorowodoru N-metylo-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etyloaminy w postaci białego krystalicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 160–164°.

Przykład II. Chlorowodorek 3,4-dwuwodoro-1H-6,8-dwumetoksy-2-metylo-izochinolinyl

Roztwór 15,0 g (64,7 mmoli) chlorowodoru N-metylo-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etyloaminy w 30 ml wody traktuje się 35 ml 2n roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahuje dwuchlorometanem. Połączone ekstrakty zateża się na wyparce rotacyjnej i miesza z 65 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, alkalizuje 15 ml 2n roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje dwuchlorometanem. Połączone ekstrakty przemycia się solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i zateża, otrzymując 15,5 g produktu w postaci żółtego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 100 ml etanolu i traktuje etanolem roztworem chlorowodoru. Dodaje się 75 ml eteru, przy czym wykryształizowuje 10,15 g (64% wydajności) chlorowodoru 3,4-dwuwodoro-1H-6,8-dwumetoksy-2-metyloizochinolinyl.

Przykład III. 1,2,3,4,4a,7-sześciowodoro-6,8-dwumetoksy-2-metyloizochinolina i ośmiowodoro-2-metyloizochinolino-6,8-dion

150 ml amoniaku wprowadza się do kolby zawierającej 9,1 g (123 mmoli) III-rzęd.butanolu i 50 ml eteru dwuetylowego. Do roztworu dodaje się 1,0 g (4,1 mmoli) chlorowodoru 3,4-dwuwodoro-1H-6,8-dwumetoksy-2-metyloizochinolinyl. Miesza się w ciągu 2–3 minut, po czym wprowadza się 0,57 g (82 mmoli) drutu litowego w krótkich odcinkach w ciągu 30 minut. Błękitny roztwór miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny i dodaje 4,5 g stałego chlorku amonu do zaniku błękitnego zabarwienia. Dodaje się 100 ml eteru i pozostawia przez noc w celu ulotnienia się amoniaku. Dodaje się 100 ml wody z lodem i oddziela fazę organiczną. Warstwę wodną ekstrahuje się octanem etylu i chloroformem. Połączone ekstrakty przemycia się solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu i zateża, otrzymując 0,58 g (68% wydajności) 1,2,3,4,4a,7-sześciowodoro-6,8-dwumetoksy-2-metylo-izochinolinyl w postaci żółtego oleju.

Surowy produkt w ilości 1,05 g w 20 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin i kwas octowy usuwa się na wyparce rotacyjnej. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i przemycia chloroformem. Fazę wodną zateża się do objętości 10 ml, chromatografuje na Dowex AG 50 WX 8 elując 2 n wodnym roztworem pirydyny i otrzymuje 0,11 g (11,6% wydajności) ośmiowodoro-2-metylo-izochinolin-6,8-dionu w postaci jasno żółtej substancji stałej. W wyniku działania kwasem chlorowodorowym w metanolu otrzymuje się chlorowodorek o temperaturze topnienia 193–196°.

Przykład IV. 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g] izochinolin-4-on poprzez ośmiowodoro-2-metyloizochinolinon-6,8-dion

0,56 g (2,68 mmoli) 1,2,3,4,4a,7-sześciowodoro-6,8-dwumetoksy-2-metyloizochinolinyl ogrzewa się w temperaturze 90–100° w 10 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego w celu przeprowadzenia hydrolizy eteru

bis-/enolowej/ do ośmiowodoro-2-metyloizochinolino- 6,8-dionu. Do gorącego roztworu dodaje się 0,6 g (9,25 mmoli) pyłu cynkowego i 0,7 g (6,1 mmoli) 2-izonitrozo-3-pentanonu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, chłodzi i sączy w celu usunięcia cynku i octanu cynku. Przesącz zatęża się do sucha na wyparce rotacyjnej, a pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie. Do roztworu dodaje się wodorotlenek amonu i rozdziela warstwy. Warstwę organiczną przemywa się solanką, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zatęża, otrzymując surowy produkt. W wyniku chromatografii surowego produktu na tlenku glinu III otrzymuje się 0,19 g (20% wydajności) 3-etylo-2,6-dwumetylo- 4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H- pirolo[2,3-g]izochinolin-4-onu w postaci białej substancji stałej.

Przykład V. 2,6-dwumetylo-3-izopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro- 4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g]izochinolin-4-on

Na roztwór około 12,5 mmoli surowego ośmiowodoro-2-metylo-izochinolin-6,8-dionu i 2,4 g (18 mmoli) 2-izonitrozo-4-metylo-3-pentanonu w 40 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego działa się 2,6 g (40 mmoli) pyłu cynkowego i powoli ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Po upływie 1 godziny mieszaninę chłodzi się nieco i ponownie dodaje 0,4 g izonitrozoketonu i 1,0 g cynku i mieszaninę miesza się w ciągu 1,5 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę chłodzi się i sączy, a przesącz zatęża się w temperaturze 50°/20 mm Hg, uzyskując żółty olej, który rozcieńcza się 50 ml wody i alkalizuje do wartości pH 8–9 za pomocą wodorotlenku amonu. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem, a ekstrakty przemywa się solanką, suszy nad siarczanem sodu i zatęża, otrzymując 2,6 g surowego produktu. Produkt ten chromatografuje się w kolumnie suchej na 100 g żelu krzemionkowego eluując za pomocą fazy organicznej mieszaniny sporządzonej z (objętościowych) 90 części chloroformu, 30 części metanolu, 10 części wody i 6 części kwasu octowego. Wyeluowane frakcje zawierające produkt odparowuje się, rozcieńcza wodą, alkalizuje do wartości pH 8–9 za pomocą wodorotlenku amonu i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje, otrzymując 1,0 g stałej substancji, którą dwukrotnie przekrystalizowuje się z octanu etylu, otrzymując 470 mg czystego 2,6-dwumetylo-3-izopropyl- 4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a- trans-1H-pirol- [2,3-g]izochinolin-4-onu w postaci krystalicznej substancji stałej o temperaturze topnienia 244–247°.

Przykład VI. 3,6-dwumetylo-2-/2-propenyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro- 4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g]izochinolin-4-on

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, 3-izonitrozo-5-heksen-2-on poddaje się reakcji z 2-metylo-ośmiowodoroizochinolino- 6,8-dionem, otrzymując 3,6-dwumetylo-2- /2-propenyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro- 4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g] izochinolin-4-on o temperaturze topnienia 221–223°.

Przykład VII. 3-cyklopropyl-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro- 4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g]izochinolin-4-on

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, cyklopropyl-2-izonitrozo- 1-propanon poddaje się reakcji z 2-metylo-ośmiowodoro-izochinolin- 6,8-dionem, otrzymując 3-cyklopropyl-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9- ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g] izochinolin-4-on w temperaturze topnienia 258–259° (rozkład).

Przykład VIII. 2-benzyl-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g] izochinolin-4-on

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, 3-izonitrozo-4-fenyl-2-butanon poddaje się reakcji z 2-metylo-ośmiowodoroizochinolino- 6,8-dionem, otrzymując 2-benzyl-3,6- dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g] izochinolin-4-on o temperaturze topnienia 234–235°.

Przykład IX. 6-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H- pirol- [2,3-g]izochinolin-4-on

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, z tym wyjątkiem, że nie stosuje się cynku, dwumetyloacetal aminoacetaldehydu poddaje się reakcji z 2-metylo- ośmiowodoroizochinolino-6,8-dionem, otrzymując 6-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro- 4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g] izochinolin-4-on o temperaturze topnienia 208–210°.

Przykład X. Rozkład racemicznego 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9- ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol- [2,3-g]izochinolin-4-onu

Racemiczną wolną zasadę (wytworzoną jak opisano w przykładzie IV) w ilości 1,20 g rozpuszcza się w metanolu i dodaje roztwór 0,74 g kwasu d-/+-winowego w metanolu. Roztwór zatęża się i dwukrotnie przekrystalizowuje z metanolu. Krystaliczny d-/+-winian traktuje się wodorotlenkiem amonu w celu uwolnienia zasady, a wolną zasadę traktuje się bezwodnym eterowym roztworem chlorowodoru w celu otrzymania chlorowodoru. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z etanolu i wysuszeniu w temperaturze 80°/0,005 mm otrzymuje się 0,15 g /-/-enancjomeru w postaci białej substancji stałej o temperaturze topnienia 240–245°, $[\alpha]_D^{25} = 120,78^\circ$ (c = 0,81%, w wodzie).

Analiza dla $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

Obliczono: C 62,70 H 8,24 N 9,75

Znaleziono: C 62,44 H 8,33 N 9,67

Ług macierzysty po krystalizacji d-/+/-winianu traktuje się wodorotlenkiem amonu w celu uwolnienia zasady, którą traktuje się roztworem 0,46 g kwasu 1-/-winowego w metanolu. Roztwór zateża się i dwukrotnie przekrystalizowuje z metanolu, przeprowadzając związek w sposób wyżej opisany w wolną zasadę i chlorowodorek. Otrzymuje się 0,10 g +/-enancjomeru w postaci białej substancji stałej o temperaturze topnienia 240–244°, $[\alpha]_D^{25} = +121,38^\circ$ (c = 0,44% w wodzie).

Analiza dla $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

Obliczono: C 62,70 H 8,24 N 9,75

Znaleziono: C 63,02 H 8,20 N 9,88

Przykład XI. Analogicznie do przykładu V można otrzymać związki zebrane w poniższej tablicy.

Tablica

Związek	Analiza		Temperatura topnienia
	obliczono	znaleziono	
1	2		3
3,6-dwumetylo-2-/2-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 64,74 H 8,49 N 9,44 Cl 11,94	C 64,53 H 8,38 N 9,36 Cl 12,16	>280°C (rozkład) metanol
2,6-dwumetylo-3-fenilo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 77,23 H 7,53 N 9,52	C 77,23 H 7,50 N 9,54	>240°C (rozkład) etanol/octan etylu
2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 62,56 H 7,88 N 10,42 Cl 13,19	C 62,19 H 7,97 N 10,20 Cl 13,41	275–80°C (rozkład) etanol/eter
2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylo-metylo-/4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on (chlorowodorek, 0,2 molarne wodzian)	C 66,22 H 8,15 N 8,58 Cl 10,85	C 66,24 H 8,35 N 8,36 Cl 10,51	215–9°C etanol/octan etylu
rac. 2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo-/4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on (chlorowodorek)	C 63,42 H 8,57 N 8,21 Cl 10,40	C 63,13 H 8,71 N 8,17 Cl 10,64	213–5°C etanol/octan etylu
rac. 3,6-dwuetylo-2-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 73,81 H 9,29 N 10,76	C 73,91 H 9,30 N 10,84	228–30°C etanol
rac. 3-etylo-2-metylo-6-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 74,41 H 9,55 N 10,21	C 74,29 H 9,40 N 10,21	226–8°C etanol
rac. 3-etylo-2-metylo-6-/2-metylopropylo-/4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirollo/2,3-g/izochinolin-4-on	C 74,96 H 9,79 N 9,71	C 75,24 H 9,89 N 9,70	213–15°C etanol

1	2				3
rac. 6-(cyklobutylometylo-3-etylo-2-metylo-4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin-4-on	C	75,96	C	75,70	222–4° C etanol
	H	9,39	H	9,34	
	N	9,32	N	9,23	
rac. 2,6-dwumetylo-3-propylo-4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin-4-on	C	73,81	C	73,56	250–251° C
	H	9,29	H	9,30	
	N	10,76	N	10,91	
rac. 2,6-dwumetylo-3-4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin-4-on	C	71,53	C	71,44	261–263° C
	H	8,31	H	8,44	
	N	12,83	N	12,98	

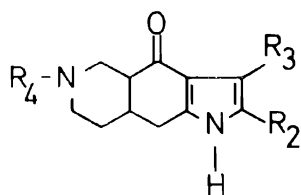
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 i R_3 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe, grupy acylowe, aryłowe lub aralkilowe, a R_4 oznacza rodnik alkilowy o co najmniej 2 atomach węgla, rodnik alkoxyalkilowy lub alkilocykloalkilowy, jak również izomerów optycznych i geometrycznych tych związków oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka redukującego, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, albo z prekursorem tego związku i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów cis i trans izomeryzuje się do produktu końcowego zawierającego przewagę izomeru trans i/lub ewentualnie z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się izomer trans i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemiczną rozszczepia się na antypody optyczne i/lub otrzymany związek albo nie tolerowaną farmaceutycznie sól addycyjną z kwasem przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

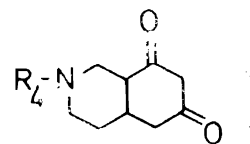
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania 2-metylo-3-etylo-6-(2-etoksyetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin-4-onu, ośmiowodoro-2-(2-etoksyetylo-izochinolin-6,8-dion poddaje się reakcji z 2-izonitrozo-3-pentanone w obecności środka redukującego albo z 2-amino-3-pentanone lub jego prekursorem.

3. Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 i R_3 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe lub aralkilowe, a R_4 oznacza rodnik metylowy, jak również izomerów optycznych i geometrycznych tych związków oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_4 ma znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, w obecności środka redukującego, albo ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, albo z prekursorem tego związku i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów cis i trans izomeryzuje się do produktu końcowego zawierającego przewagę izomeru trans i/lub ewentualnie z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się izomer trans i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemiczną rozszczepia się na antypody optyczne i/lub otrzymany związek albo nie tolerowaną farmaceutycznie sól addycyjną z kwasem przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

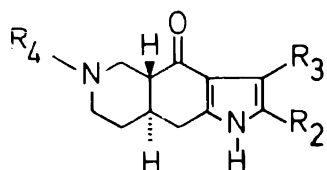
4. Sposób według zastrz. 3, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo-2,3-g/izochinolin-4-onu, ośmiowodoro-2-metylo-izochinolin-6,8-dion poddaje się reakcji z 2-izonitrozo-3-pentanone w obecności środka redukującego albo z 2-amino-3-pentanone lub jego prekursorem.



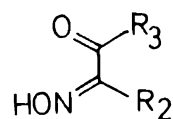
WZÓR 1



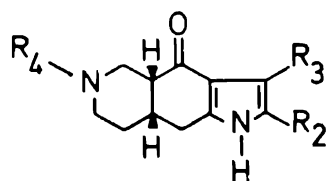
WZÓR 2



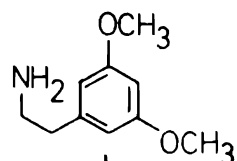
WZÓR 1'



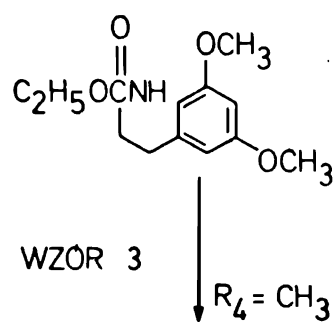
WZÓR 7



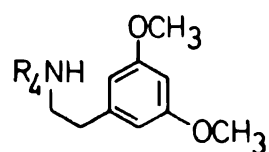
WZÓR 1''



WZÓR 14

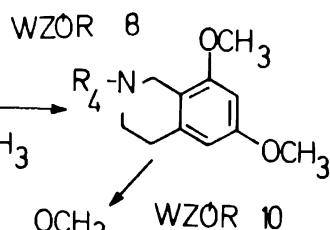
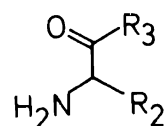


WZÓR 3

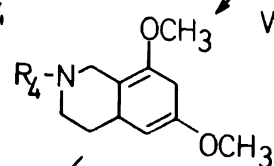


WZÓR 4

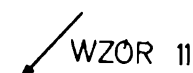
SCHEMAT (cz.I)



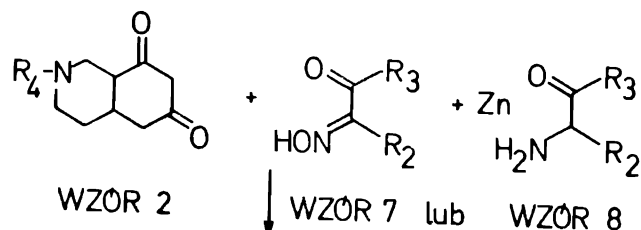
WZÓR 4



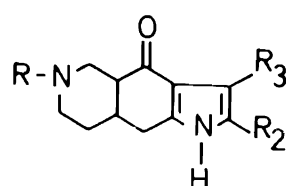
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 2



WZÓR 1

SCHEMAT (cz.II)