



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900346260
Data Deposito	04/02/1994
Data Pubblicazione	04/08/1995

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

DERIVATI DI IDROISCHINOLINA

4284 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MAB/cp "DERIVATI DI IDROISCHINOLINA"

04 FEB. 1994

a nome: SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.p.A.

* * *

MI94A/00203

La presente invenzione si riferisce a derivati di idroisochinolina, a procedimenti per la loro preparazione, e al loro uso in medicina.

La presenza di almeno tre popolazioni di recettori oppioidi (μ , δ e κ) è attualmente ben accertata e documentata e sembra che siano presenti tutti e tre nel sistema nervoso centrale e periferico di molte specie, compreso l'uomo (Lord J.A.H. et al, Nature 1977, 267, 495).

L'attivazione di tutti i tre sottotipi di recettore oppioide può portare ad attività antinocicettiva in modelli animali. In particolare, studi con δ agonisti peptidici hanno indicato che l'attivazione del recettore δ produce attività antinocicettiva nei roditori e nei primati, e può indurre analgesia clinica nell'uomo (Yaksh T.L. and Onofrio, B.M. Lancet 1983, 1386). Alcuni esperimenti suggeriscono che questi analgesici δ possano anche essere privi dei comuni effetti collaterali associati con l'attivazione dei recettori μ e κ (Galligan et al, J.Pharm. Exp. Ther. 1984, 229, 641).

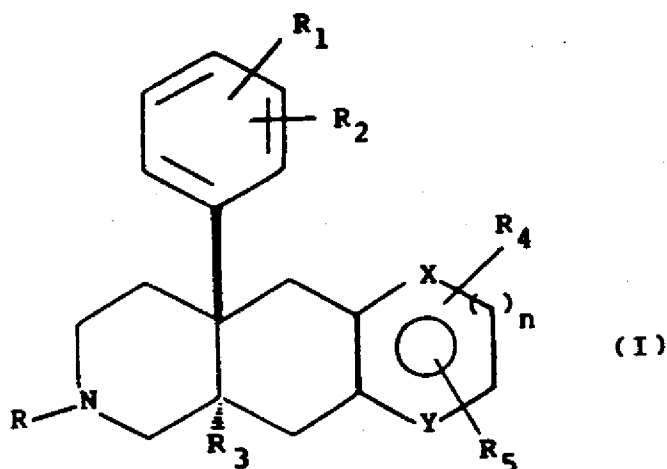
Derivati di ottaidroisochinolina dotati di selettività per il recettore δ sono già stati descritti. Tutti i derivati noti sono caratterizzati da sistemi eterocicli biciclici condensati all'anello isochinolinico. Ad esempio, derivati di ottaidroindoloisochinolina sono descritti in EP-A-0485636 (20.05.1992, Toray Ind.; JP-A-4368384 21.12.1992, Toray Ind.), mentre derivati di chinolino- e chinossalino

ottaidroisochinoline sono descritti in JP-A-6275288 (30.09.1992; Toray Ind.). In WO 93/01186 (21.01.93, a nome della Richiedente) sono descritti derivati di indolo-, benzofuro- o chinolino-ottaidroisochinolina.

Caratteristica strutturale comune ai composti descritti nei documenti sopra citati è pertanto la presenza di un sistema tetraciclico condensato.

E' stata ora trovata una nuova classe di derivati triciclici di ottaidroisochinolina condensata con eterocicli monociclici, caratterizzata da attività agonista o antagonista selettiva del recettore δ . I composti dell'invenzione possono essere pertanto di potenziale utilizzo terapeutico in qualità di analgesici o immunomodulanti e/o come agenti cardiovascolari.

Secondo la presente invenzione, vengono forniti composti, o loro solvati o loro sali, di formula (I):



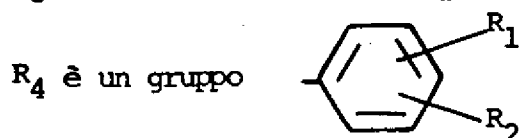
nella quale,

R è C₁-C₅ alchile lineare o ramificato, C₃-C₇ cicloalchile, C₄-C₆ cicloalchilalchile, C₃-C₅ alchenile, arile, aralchile o furan-2-il-alchile;

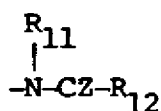
R₁ e R₂, che possono essere uguali o diversi, sono ciascuno idrogeno,

idrossi, C_1-C_3 alcossi, preferibilmente metossi, alogeno, SH, C_1-C_4 -alchiltio, NHR_6 , NR_6R_7 , $NHCOR_6$, $NHSO_2R_6$, dove R_6 e R_7 , uguali o diversi tra loro, sono idrogeno o C_1-C_6 alchile;

R_3 è idrogeno, idrossi o C_1-C_3 alcossi, preferibilmente metossi;

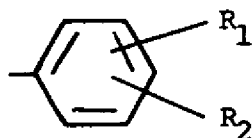


(R_1 e R_2 avendo i significati sopra indicati), un gruppo $-C(Z)-R_8$, in cui Z è ossigeno o zolfo, mentre R_8 è C_1-C_{18} -alchile, C_1-C_{18} -alcossi o NR_9R_{10} , dove R_9 e R_{10} , uguali o diversi tra loro, sono idrogeno, C_1-C_6 alchile lineare o ramificato, C_3-C_7 cicloalchile, C_4-C_6 cicloalchilalchile, C_3-C_6 alchenile, arile, aralchile o un anello eterociclico e opzionalmente sostituiti o, considerati assieme all'atomo di azoto cui sono legati, formano una catena alchilenica avente da 2 a 5 atomi di carbonio eventualmente interrotta da un atomo di ossigeno o di azoto, oppure un gruppo



(R_{11} e R_{12} avendo gli stessi significati di R_9 e R_{10} e Z avendo i significati sopra indicati);

R_5 è idrogeno, C_1-C_{18} alchile, C_2-C_{18} alchenile, alogenoalchile, alogeno, oppure è un gruppo



(R_1 e R_2 avendo i significati sopra indicati);

n è zero oppure 1;

se n è zero, uno di X o Y è NH, ossigeno o zolfo, e l'altro è CH oppure

carbonio R_4 - o R_5 -sostituito; se n è 1, allora X e Y sono entrambi azoto, oppure uno dei due è azoto e l'altro è CH oppure carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

Quando R è arile, esso è preferibilmente fenile, e quando è alchile, esso è preferibilmente fenil- C_1 - C_6 alchile.

Esempi di R sono metile, etile, ciclopropilmetile, propile e 2-feniletile.

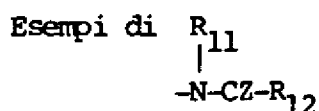
Esempi di R_1 e R_2 sono idrossi, metossi, cloro, bromo, fluoro, SH, metiltio, ammino, metilammino, etilammino, dimetilammino, dietilammino, diisopropilammino, metilisopropilammino, acetilammino, solfonilammino, in qualsiasi posizione dell'anello.

Esempi di R_6 e R_7 sono idrogeno, metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile.

Esempi di R_8 sono metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, n-pentile, n-eptile, n-undecile, n-tridecile, n-eptadecile, metossi, etossi, propossi, isopropossi, esilossi, decilossi, ammino, metilammino, dimetilammino, dietilammino.

Esempi di gruppi R_5 sono idrogeno, metile, etile, propile, butile, esile, ottile, decile, dodecile, ottadecile, allile, trifluorometile, cloro, fenile.

Esempi di R_9 e R_{10} sono idrogeno, metile, etile, propile, isopropile, butile, isobutile, pentile, allile, benzile, fenile, pirrolo, furano, piridina.



sono acetammido, propionammido, isobutirrammido e benzammido.

Un primo gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è zero, X è NH e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

Un secondo gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è zero, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito e Y è NH .

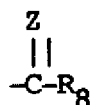
Un terzo gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è zero, X è un atomo di zolfo o di ossigeno e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

Un quarto gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è zero, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito, e Y è un atomo di ossigeno o zolfo.

Un quinto gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è 1, X è un atomo di azoto e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

Un sesto gruppo di composti preferiti di formula I è quello in cui n è 1, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito e Y è un atomo di azoto.

Composti particolarmente preferiti di formula I sono quelli in cui R_5 è idrogeno e R_4 è un gruppo



dove R_8 è un gruppo C_1 - C_6 alchile, C_1 - C_4 alcossi o $-NR_6R_7$, essendo R_6 o R_7 come sopra definiti.

Composti ancora più particolarmente preferiti sono quelli in cui R_8 è un gruppo $-NR_6R_7$ e Z è ossigeno.

I composti di formula (I) o i loro sali o solvati sono preferibilmente in forma farmaceuticamente accettabile o sostanzialmente pura. Per forma farmaceuticamente accettabile si intende, tra l'altro, di un livello di purezza farmaceuticamente accettabile, che escluda i normali eccipienti farmaceutici quali diluenti e veicoli, e non comprenda materiale considerato tossico ai normali livelli di dosaggio.

Una forma sostanzialmente pura conterrà generalmente almeno il 50% (con esclusione di normali eccipienti farmaceutici), preferibilmente 75%, più preferibilmente il 90% e ancora più preferibilmente il 95% del composto di formula (I) o suo sale o solvato.

Una forma farmaceuticamente accettabile preferita è la forma cristallina, compresa tale forma in una composizione farmaceutica. Nel caso di sali o solvati, anche le porzioni ioniche e solventi aggiuntive devono essere non tossiche.

Esempi di sali farmaceuticamente accettabili di un composto di formula (I) comprendono i sali di addizione acida con acidi farmaceutici convenzionali, per esempio acido maleico, cloridrico, bromidrico, fosforico, acetico, fumarico, salicilico, citrico, lattico, mandelico, tartarico, succinico, benzoico, ascorbico e metansolfonico.

Esempi di solvati farmaceuticamente accettabili di un composto di formula (I) comprendono gli idrati.

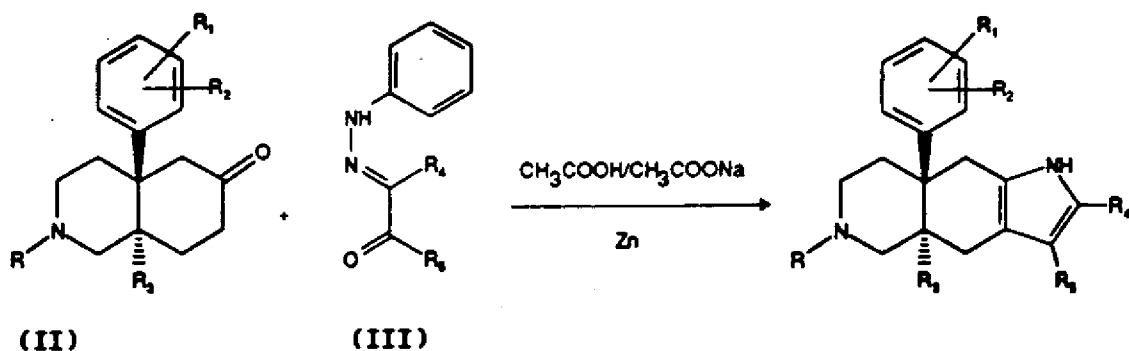
I composti di formula (I) possono esistere come isomeri cis o trans, e l'invenzione si estende a entrambe tali forme come pure ai loro

singoli enantiomeri e alle loro miscele, compresi i racemi.

L'invenzione fornisce altresì procedimenti per la preparazione dei composti di formula I.

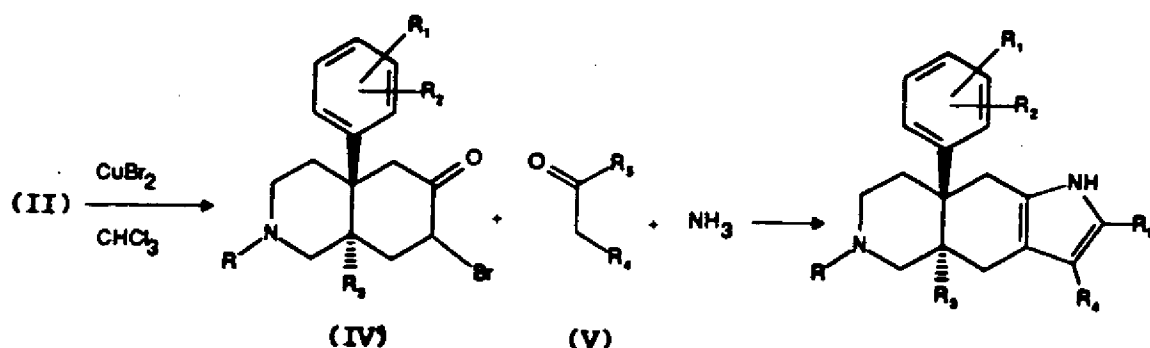
Composti I nei quali n è zero, X è NH e Y è un atomo di carbonio R_5 -sostituito, si ottengono secondo l'invenzione mediante ciclizzazione di chetoni di formula II (J. Org. Chem. 54, 1442 (1989)) con idrazoni di formula III, operando in presenza di zinco metallico in tampone acetico, analogamente a quanto descritto in Khimiya Geterot. Soed. 342-4, 1972; si veda lo schema 1:

Schema 1



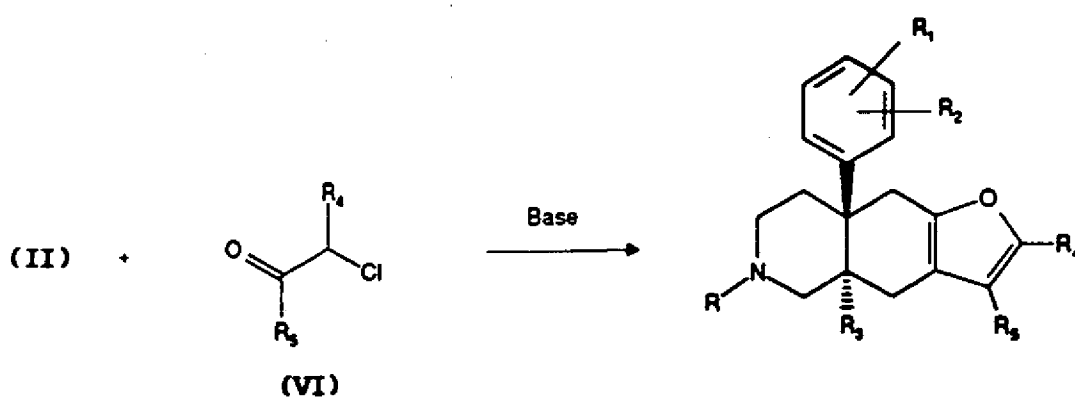
Composti I nei quali n è zero, X è NH e Y è un atomo di carbonio R_4 -sostituito, si ottengono secondo l'invenzione mediante ciclizzazione di bromochetoni di formula IV (ottenibili dai chetoni II per reazione con bromuro rameico in cloroformio, analogamente a quanto descritto in J. Org. Chem. 29, 3459 (1964)), con chetoni V in presenza di ammoniaca, analogamente a quanto descritto in Can. J. Chem. 48, 1689 (1970); si veda lo schema 2:

Schema 2



Composti I nei quali n è zero, X è ossigeno e Y è un atomo di carbonio R_5 -sostituito, si ottengono secondo l'invenzione mediante ciclizzazione di chetoni II con α -alogenochetoni (preferibilmente α -clorochetoni) VI, in presenza di basi, analogamente a quanto descritto in J. Org. Chem. 49, 2317 (1984); si veda lo schema 3:

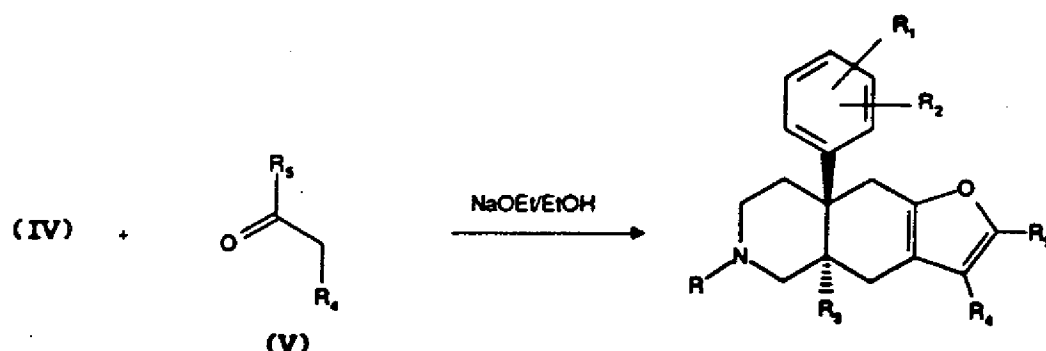
Schema 3



Composti I nei quali n è zero, X è ossigeno e Y è un atomo di carbonio R_4 -sostituito, si ottengono secondo l'invenzione mediante

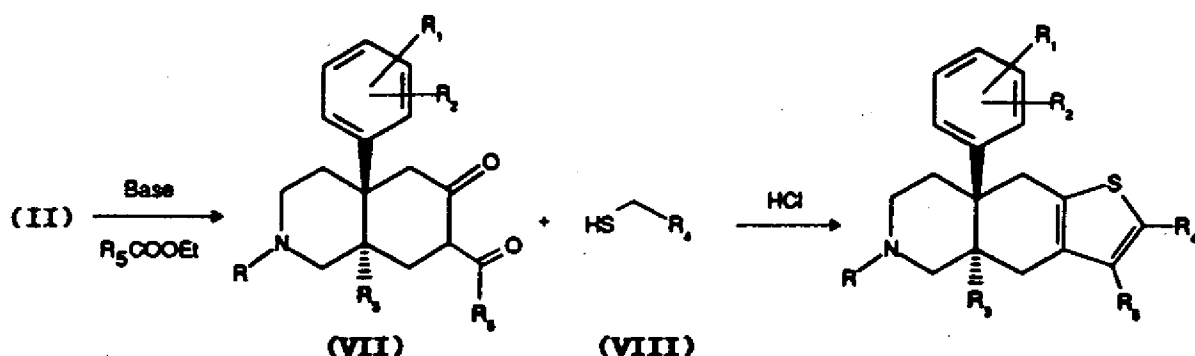
ciclizzazione di bromochetoni (IV) con chetoni (V) in etanolo, in presenza di una base (opportunamente etossido di sodio) analogamente a quanto descritto in J. Chem. Soc. Perkin I, 2372, (1972); si veda lo schema 4:

Schema 4



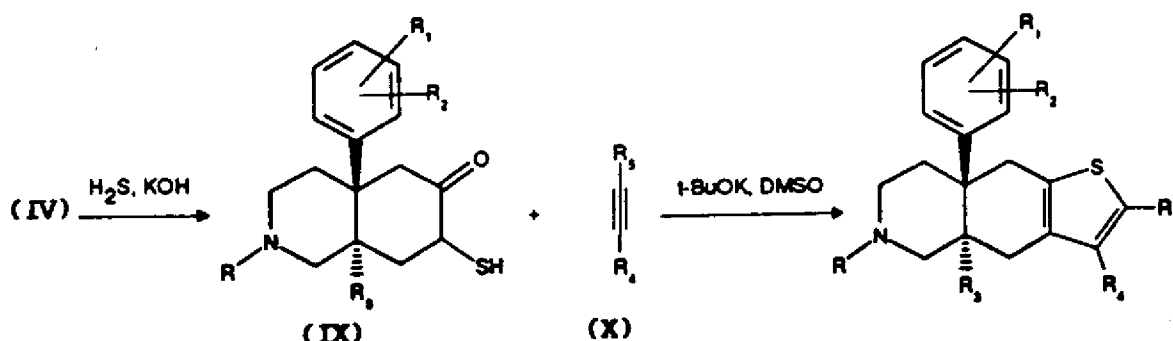
Composti I nei quali n è zero, X è zolfo e Y è un atomo di carbonio R₅ sostituito, si ottengono secondo l'invenzione mediante reazione di 8-dichetoni VII (preparabili per condensazione di Claisen da chetoni II ed esteri di formula R₅-COOEt; J. Am. Chem. Soc. 67, 1510, 1945) con mercaptani VIII in presenza di acido cloridrico, analogamente a quanto descritto in DE 1.088.507 (C.A. 56, 456 (1962)); si veda lo schema 5:

Schema 5



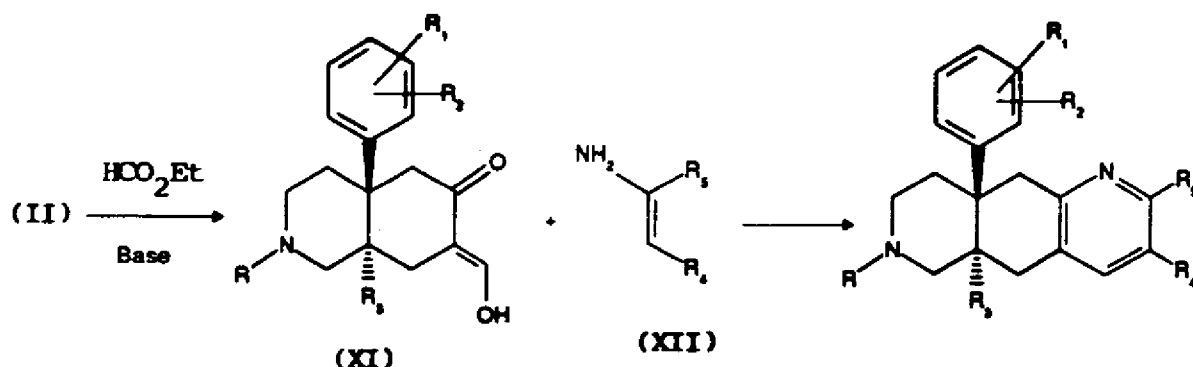
Composti I nei quali n è zero, X è zolfo e Y è un atomo di carbonio R_4 -sostituito si ottengono secondo l'invenzione mediante reazione di α -mercaptochetoni IX (a loro volta preparabili a partire da bromochetoni IV e H_2S in idrossido di potassio (J. Am. Chem. Soc. 107, 4175 (1985)) con alchini X, in solventi dipolari aprotici (di preferenza dimetilsolfossido) in presenza di basi forti quali t-butoossido di potassio, analogamente a quanto descritto in Chem. Ber. 97, 2109 (1964); si veda lo schema 6:

Schema 6



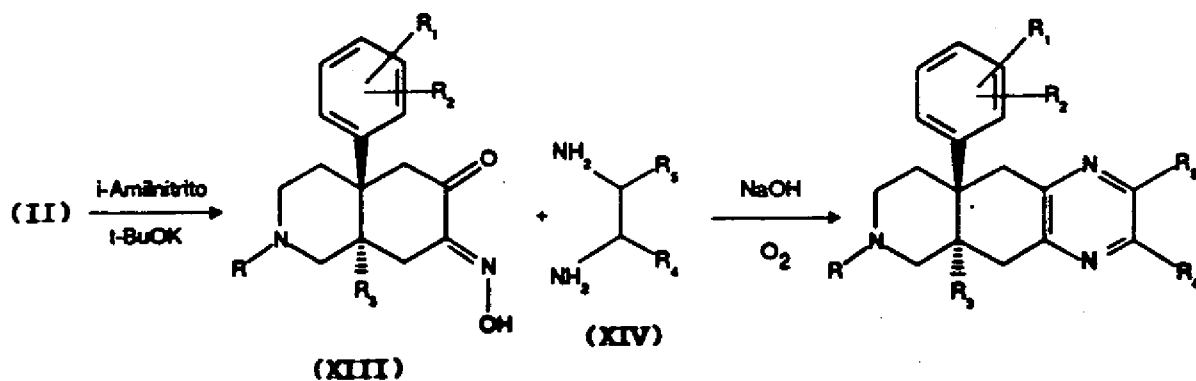
Composti I nei quali n è uno, X è un atomo d'azoto e Y è CH si ottengono secondo l'invenzione mediante reazione di idrossimetilenchetoni XI (preparabili da chetoni II per condensazione con formiato di etile in presenza di una base; Org. Synth. Coll. Vol. 4, 536, 1963) con enammine XII, analogamente a quanto descritto in J. Ind. Chem. Soc. 12, 289 (1935); si veda lo schema 7:

Schema 7

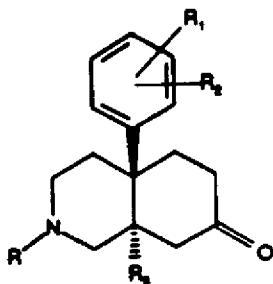


Composti I nei quali n è uno e sia X sia Y rappresentano atomi di azoto si ottengono secondo l'invenzione mediante reazione di α -idrossiminochetoni XIII (preparabili per reazione di chetoni II con isoamilnitrito e t-butoossido di potassio; J. Med. Chem. 34, 1715, 1991) con etandiammine XIV e aromatizzazione dell'intermedio mediante ossidazione in ambiente basico, analogamente a quanto descritto in Chem. Ber. 100, 555 (1967); si veda lo schema 8:

Schema 8



I composti di formula I nei quali n è zero, Y è un eteroatomo e X è un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito (o nei quali n è uno, X e Y sono entrambi atomi di azoto e i sostituenti R_5 e R_4 sono invertiti) si possono ottenere operando secondo schemi perfettamente analoghi a quelli qui sopra illustrati, a partire da chetoni isomeri di formula IIa



(IIa)

a loro volta ottenibili secondo quanto descritto in J. Med. Chem. 35, 48 (1992).

Infine, rientrano nei procedimenti dell'invenzione anche le conversioni di gruppi sostituenti in altri gruppi sostituenti, effettuate secondo metodi di per sè noti, su composti finali I: per esempio la demetilazione di gruppi metossi a gruppi idrossi, o l'alchilazione di questi ultimi o di gruppi SH o NH, e simili.

Come sopra citato, i composti di formula (I) esistono in più di una forma stereoisomera e il processo dell'invenzione produce loro miscele.

I singoli isomeri possono essere ottenuti dagli intermedi enantiomericamente puri.

Le singole forme dei composti di formula (I) possono essere separate l'una dall'altra per risoluzione usando un acido otticamente attivo quale acido tartarico o acido 0,0'-di-p-toluoiltartarico. Alternativamente, i singoli enantiomeri possono essere preparati per sintesi asim-

metrica.

I composti di formula (I) possono essere convertiti nei loro sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili mediante reazione con gli opportuni acidi organici o minerali.

I solvati dei composti di formula (I) possono essere formati per cristallizzazione o ricristallizzazione da un appropriato solvente. Per esempio, gli idrati possono essere formati per cristallizzazione o ricristallizzazione da soluzioni acquose o soluzioni in solventi organici contenenti acqua.

Anche i sali o i solvati dei composti di formula (I) che non sono farmaceuticamente accettabili possono essere utili come intermedi nella produzione di sali o solvati farmaceuticamente accettabili. Di conseguenza, tali sali o solvati fanno anch'essi parte di questa invenzione.

L'attività dei composti di formula (I) nei test standard indica che sono di potenziale utilità terapeutica nel trattamento del dolore, per la prevenzione del rigetto nel trapianto di organi e "skin grafts" e, in generale, per il trattamento di condizioni patologiche che possono essere curate o alleviate da agonisti o antagonisti del recettore oppioide δ .

Di conseguenza, la presente invenzione fornisce anche un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, per uso come sostanza terapeuticamente attiva.

La presente invenzione fornisce inoltre una composizione farmaceutica che comprende un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, e un veicolo farmaceuticamente accetta-

bile.

La presente invenzione fornisce anche l'uso di un composto di formula (I), o un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicamento per il trattamento del dolore, per la prevenzione del rigetto nel trapianto di organi e "skin grafts" e, in generale, per il trattamento di condizioni patologiche che possono essere curate o alleviate da agonisti o antagonisti del recettore oppioide δ .

Tale medicamento, e una composizione di questa invenzione, possono essere preparati per miscela di un composto dell'invenzione con un opportuno veicolo. Esso può contenere un diluente, legante, riempitivo, disintegrante, agente aromatizzante, agente colorante, lubrificante o conservante in modo convenzionale.

Questi eccipienti convenzionali possono essere impiegati per esempio nella preparazione di composizioni di agenti noti.

Preferibilmente, una composizione farmaceutica dell'invenzione è in una forma di dosaggio unitario e in una forma adatta per l'uso nel campo medico o veterinario. Per esempio, tali preparazioni possono essere in forma confezionata accompagnata da istruzioni scritte o stampate per uso come agente nel trattamento del dolore, come agente immunomodulante e/o immunosoppressivo e, più in generale, come agente agonista o antagonista del recettore oppioide δ .

L'intervallo di dosaggio adatto per i composti dell'invenzione dipende dal composto che sarà impiegato e dalle condizioni del paziente. Esso dipenderà anche, tra l'altro, dalla relazione tra la potenza e

l'assorbimento e dalla frequenza e dalla via di somministrazione.

Il composto o la composizione dell'invenzione possono essere formulati per qualsiasi via di somministrazione, e preferibilmente sono in forma di dosaggio unitaria o in una forma tale che un paziente umano possa autosomministrarsela in un singolo dosaggio. Vantaggiosamente, la composizione è adatta per la somministrazione orale, rettale, topica, parenterale, endovenosa o intramuscolare. Le preparazioni possono essere formulate per dare un lento rilascio del principio attivo.

Le composizioni possono essere, per esempio, sotto forma di compresse, capsule, bustine, fiale, polveri, granuli, pastiglie, polveri ricostituibili, o preparazioni liquide, per esempio soluzioni o sospensioni, o supposte.

Le composizioni, per esempio quelle adatte per la somministrazione orale, possono contenere eccipienti convenzionali quali agenti leganti, per esempio sciroppo, acacia, gelatina, sorbitolo, adragante, o polivinilpirrolidone; riempitivi, per esempio lattosio, zucchero, amido di mais, fosfato di calcio, sorbitolo o glicina; lubrificanti per compressione, per esempio stearato di magnesio; disintegranti, per esempio amido, polivinilpirrolidone, amido sodio glicolato o cellulosa microcristallina; o agenti indurenti farmaceuticamente accettabili quali sodio laurilsolfato.

Le composizioni solide possono essere ottenute con metodi convenzionali di miscelazione, riempimento, compressione o simili. Possono essere usate ripetute operazioni di miscelazione per distribuire il principio attivo in quelle composizioni che impiegano grandi quantità di

riempitivi. Quando la composizione è sotto forma di compressa, polvere o pastiglia, può essere usato qualsiasi veicolo adatto per la formulazione di composizioni farmaceutiche solide, per esempio stearato di magnesio, amido, glucosio, lattosio, saccarosio, farina di riso e gesso. Le compresse possono essere rivestite secondo metodi noti nella normale pratica farmaceutica, in particolare con rivestimenti gastroresistenti. Le composizioni possono anche essere sotto forma di capsula da deglutire, per esempio di gelatina contenente il composto, se desiderato con un veicolo o altri eccipienti.

Le composizioni liquide per la somministrazione orale possono essere sotto forma, per esempio, di emulsioni, sciroppi o elisir, o possono essere presentate come prodotto secco da ricostituire con acqua o altro veicolo opportuno prima dell'uso. Tali composizioni liquide possono contenere additivi convenzionali quali agenti sospendenti, per esempio sorbitolo, sciroppo, metilcellulosa, gelatina, idrossietilcellulosa, carbossimetilcellulosa, gel di stearato di alluminio, grassi commestibili idrogenati; agenti emulsionanti, per esempio lecitina, sorbitan monooleato, o gomma acacia; veicoli acquosi o non acquosi, che comprendono oli commestibili, per esempio, olio di mandorle, olio di cocco frazionato, esteri oleosi, per esempio, esteri di glicerina, o glicol propilenico, o alcool etilico, glicerina, acqua o soluzione fisiologica; conservanti, per esempio p-idrossibenzoato di metile o di propile o acido sorbico; e, se desiderato, convenzionali agenti aromatizzanti o coloranti.

I composti di questa invenzione possono anche essere somministrati

attraverso una via non orale. Secondo la consueta procedura farmaceutica, le composizioni possono essere formulate, per esempio per la somministrazione rettale, come supposta. Esse possono anche essere formulate, per la presentazione sotto forma iniettabile, in una soluzione acquosa o non acquosa, sospensione o emulsione in un liquido farmaceuticamente accettabile, per esempio acqua sterile apirogena o olio accettabile per somministrazione parenterale o una miscela di liquidi. Il liquido può contenere agenti batteriostatici, antiossidanti o altri conservanti, tamponi o soluti per rendere la soluzione isotonica con il sangue, agenti ispessenti, agenti sospendenti o altri additivi farmaceuticamente accettabili. Tali forme saranno presentate sotto forma di dosaggio unitario quali fiale o dispositivi per iniezione monouso o in forme multidosaggio quali flaconi, dai quali può essere prelevata l'appropriata dose, o una forma solida o concentrata che può essere usata per preparare una formulazione iniettabile.

Come citato in precedenza, la dose efficace di composto dipende dal particolare composto impiegato, dalle condizioni del paziente e dalla frequenza e via di somministrazione. Una dose unitaria generalmente conterrà da 20 a 1000 mg e preferibilmente conterrà da 30 a 500 mg, in particolare 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg. La composizione può essere somministrata una o più volte al giorno, per esempio 2, 3 o 4 volte al giorno, e la dose totale giornaliera per un adulto di 70 kg normalmente sarà nell'intervallo da 100 a 3000 mg. Alternativamente, la dose unitaria conterrà da 2 a 20 mg di principio attivo e sarà somministrata in dosi multiple, se desiderato, per dare la

dose giornaliera di cui sopra.

Con i composti dell'invenzione, quando somministrati secondo l'invenzione non sono previsti effetti tossicologici inaccettabili.

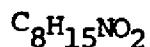
La presente invenzione fornisce anche un metodo per il trattamento e/o profilassi del dolore e di fenomeni di rigetto di trapianti e "skin grafts" in mammiferi, particolarmente negli esseri umani, che comprende la somministrazione al mammifero che abbia la necessità di un tale trattamento e/o profilassi di una quantità efficace di un composto di formula (I) o di un suo sale o solvato farmaceuticamente accettabile.

I composti di questa invenzione e le loro preparazioni sono illustrati nei seguenti Esempi.

PREPARAZIONE 1

N,N-Dietil-3-ossobutirramide

40 g (0.31 moli) di acetoacetato di etile si miscelano in una apparecchiatura di Parr con 24 g (0.33 moli) di dietilammina e vengono scaldati a 150 °C per 10 minuti. Il grezzo risultante viene distillato, si recuperano le frazioni a p.e. - 115-120 °C / 9 mmHg ottenendo 32 g del prodotto desiderato.



IR (film): 2980, 1725, 1640, 1590 cm^{-1} .

N.M.R. 80 MHz ($CDCl_3$): δ 3.6-3.1 (m, 6H); 2.2 (s, 3H), 1.1 (dt, 6H).

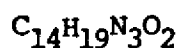
PREPARAZIONE 2

N,N-Dietil-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide

(composto di formula generale III)

15.7 g (0.1 moli) di N,N-dietil-3-ossobutirramide vengono miscelati con

una soluzione di 12 g (0.14 moli) di acetato di sodio, 20 ml di acqua e 75 ml di etanolo. La miscela risultante viene portata a 10 °C e quindi vengono aggiunti sotto agitazione 0.1 moli di cloruro di fenildiazonio preparato di fresco come descritto in Organic Reactions, 10, 32-33, (1951-1959). Il solido che precipita viene filtrato ed essiccato sotto vuoto fino a peso costante ottenendo 22.6 g del prodotto desiderato. P.f. = 63-65 °C.



IR (film): 2970, 1720, 1620, 1605, 1560, 1245 cm^{-1} .

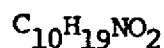
N.M.R. 300 MHz (CDCl_3): δ 9.3 (s, 1H); 7.4-7.2 (m, 5H); 3.6 (q, 2H); 3.2 (q, 2H); 2.5 (s, 3H); 1.35 (t, 3H); 1.2 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 262.1 (MH^+).

PREPARAZIONE 3

N,N-Dipropil-3-ossobutirramide

Si procede come descritto nella preparazione 1 usando 43.4 g (43.3 moli) di acetoacetato di etile e 33.7 g (43.3 moli) di dipropilammina. Il grezzo risultante viene distillato, si recuperano le frazioni a p.e. - 86-89 °C / 0.8 mmHg ottenendo 44.3 g del prodotto desiderato.



I.R. (film): 2980, 1725, 1640, 1590 cm^{-1} .

N.M.R. 80 MHz (CDCl_3): δ 3.45 (s, 2H), 3.4-2.9 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.7-1.2 (m, 4H), 0.9-0.6 (t, 6H).

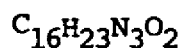
MS (TSP) m/z = 186.3 (MH^+)

PREPARAZIONE 4

N,N-Dipropil-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide

(composto di formula generale III)

Si procede come descritto nella preparazione 2 usando 18.5 g (0.1 moli) di N,N-dipropil-3-ossobutirramide, 12 g (0.146 moli) di acetato di sodio, 20 ml di acqua, 75 ml di etanolo e una soluzione di 0.1 moli di cloruro di fenildiazonio preparata di fresco. Il solido che precipita viene filtrato ed essiccato sotto vuoto fino a peso costante ottenendo 4.2 g del prodotto desiderato. P.f. = 79-80 °C.



I.R. (KBr): 2970, 1670, 1610, 1495 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz ($CDCl_3$): δ 7.3 (s, 1H), 7.4-7.0 (m, 5H), 3.5-3.1 (st, 4H), 2.5 (s, 3H), 1.75-1.5 (m, 4H), 1.0 (t, 3H), 0.75 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 290.4 (MH^+)

PREPARAZIONE 5

Acetoacetato di isobutile

30 ml di acetoacetato di etile vengono sciolti in 350 ml di alcol isobutilico. Alla miscela viene aggiunto acido p-toluensolfonico in quantita' catalitica quindi la soluzione risultante viene scaldata a riflusso per 18 h. Il solvente in eccesso viene evaporato sotto vuoto ed il residuo sciolto in etere etilico. La soluzione eterica si lava una volta con una soluzione satura di bicarbonato di sodio. La fase organica viene separata, anidrificata su sodio solfato ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il grezzo risultante viene distillato; si recuperano le frazioni a p.e. = 66-68 °C / 4 mmHg ottenendo 18.8 g del prodotto desiderato.



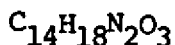
MS (TSP) $m/z = 159.3$ (MH^+)

PREPARAZIONE 6

2-Fenilidrazono-3-ossobutirrato di isobutile

(composto di formula generale III)

Si procede come descritto nella preparazione 2 usando 15.8 g (0.1 moli) di acetoacetato di isobutile, 12 g (0.146 moli) di acetato di sodio, 20 ml di acqua, 75 ml di etanolo e una soluzione di 0.1 moli di cloruro di fenildiazonio preparata di fresco. Si ottengono 23.1 g del prodotto desiderato. P.f. - 45-50 °C.



I.R. (KBr): 2970, 1690, 1600, 1530 cm^{-1}

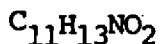
N.M.R. 300 MHz ($CDCl_3$): δ 10-9.2 (bs, 1H), 7.4-7.1 (m, 5H), 4.1 (d, 4H), 2.5 (s, 3H), 1.75-1.5 (m, 4H), 1.0 (t, 3H), 0.75 (t, 3H).

MS (TSP) $m/z = 263.3$ (MH^+)

PREPARAZIONE 7

N-Benzil-3-ossobutirramide

Ad una soluzione in toluene (20 ml) di 5.5 ml (0.05 moli) di benzilammina si gocciolano 9 ml (0.05 moli) di dichetene 50% in acetone. La temperatura sale fino a 70 °C. La soluzione risultante si scalda a riflusso rimuovendo l' acetone che si forma. Dopo 2 h il solvente viene evaporato sotto vuoto ed il residuo triturato con etere etilico. Il solido risultante viene filtrato ottenendo 7.5 g del prodotto desiderato. P.f. 84-86 °C.



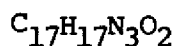
I.R. (KBr): 3250, 3080, 1720, 1645 cm^{-1}

PREPARAZIONE 8

N-Benzil-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide

(composto di formula generale III)

7.27 g (0.038 moli) di N-benzil-3-ossobutirramide vengono miscelati con una soluzione di 5.32 g (0.133 moli) di NaOH in 58 ml di acqua. La miscela risultante viene portata a 0 °C e, mantenendo la temperatura costante, vengono aggiunti sotto agitazione 0.040 moli di cloruro di fenildiazonio preparato di fresco come descritto in Organic Reactions, 10, 32-33, (1951-1959). Il grezzo ottenuto viene cristallizzato da MeOH ottenendo 9 g del prodotto desiderato. P.f. - 101-103 °C.

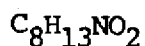


I.R. (KBr): 3300, 1650, 1510, 1245 cm^{-1}

PREPARAZIONE 9

1-(3-ossobutirril)pirrolidina

Si procede come descritto nella preparazione 7 usando 4.2 ml (0.05 moli) di pirrolidina, 9 ml (0.05 moli) di dichetene 50% in acetone e 20 ml di toluene. Il residuo dopo evaporazione viene purificato mediante cromatografia su gel di silice (eluente: EtOAc/MeOH da 0% a 1%) ottenendo 7.6 g del prodotto desiderato come olio brunastro.



I.R. (film): 2980, 2880, 1725, 1645 cm^{-1}

MS (TSP) m/z - 156 (MH^+)

PREPARAZIONE 10

1-(2-fenilidrazono-3-ossobutirril)pirrolidina

(Composto di formula generale III)

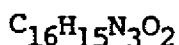
7.6 g (0.049 moli) di 1-(3-ossobutirril)pirrolidina vengono miscelati con una soluzione di 6.86 g (0.17 moli) di NaOH in 75 ml di acqua. La miscela risultante viene portata a 0 °C e, mantenendo la temperatura costante, vengono aggiunti sotto agitazione 0.051 moli di cloruro di fenildiazonio preparato di fresco come descritto in Organic Reactions, 10, 32-33, (1951-1959). Il grezzo ottenuto viene purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con Et₂O. Si ottengono 8 g. del prodotto desiderato (purezza 70-80%-TLC) che viene usato t.q. per la reazione successiva senza ulteriori purificazioni.

PREPARAZIONE 11

N-Fenil-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide

(composto di formula generale III)

La reazione viene condotta come descritto nella preparazione 10 usando 4.5 g (25.4 mmoli) di acetoacetanilide, 3.46 g (89 mmoli) di NaOH sciolti in 45 ml di H₂O e 93 mmoli di cloruro di fenildiazonio preparato di fresco. Il grezzo ottenuto viene cristallizzato da EtOH, ottenendo 3.4 g del prodotto desiderato. P.f. = 96-97 °C



I.R. (KBr): 3080, 1675, 1600, 1520 cm⁻¹

MS (TSP) m/z = 282.2 (MH⁺)

ESEMPIO 1

(±)-trans-2-Dietilamminocarbonil-6-etil-8a-(3-metossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

1.6 g (4.9 mmoli) di (±)-trans-2-etil-4a-(3-metossifenil)-6-osso-4a,5,6,7,8,8a-decaidroisochinolina cloridrato (J. Org. Chem., 54, 1442,

1989) e 1.54 g (5.8 mmoli) di N,N-dietyl-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide vengono sciolti in una miscela composta da 5 ml di acido acetico glaciale e 483 mg (5.8 mmoli) di acetato di sodio. La soluzione risultante viene scaldata a 60 °C e si aggiungono a piccole porzioni, in atmosfera di N₂, 1.47 g (22.5 mmoli) di Zn in polvere. La miscela viene portata a riflusso per 2 h, raffreddata a temperatura ambiente, decantata ed i sali lavati con piccole porzioni di acido acetico. Le soluzioni riunite vengono basificate a pH 8 ed estratte più volte con acetato di etile. Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su sodio solfato ed evaporati sotto vuoto. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/NH₄OH conc. 90:10:1; R_f = 0.25), ottenendo 1.4 g del prodotto desiderato. P.f. (HCl) - 247 °C dec. C₂₆H₃₇N₃O₂

I.R. (KBr) (cloridrato): 3410, 3200, 2920, 2500, 1600, 1580 cm⁻¹.

N.M.R. 80 MHz (CDCl₃): δ 7.3 (s, 1H), 7.2-6.6 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 3.6-2.0 (m, 20H), 1.95 (s, 3H), 1.2-0.9 (m, 6H).

MS (TSP) m/z = 424.2 (MH⁺)

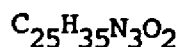
ESEMPIO 2

(±)-trans-2-Dietilamminocarbonil-6-etil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

1.89 ml (20.2 mmoli) di tribromuro di boro vengono sciolti in 40 ml di cloroformio anidro in atmosfera inerte per azoto. Si aggiungono, a temperatura ambiente, 1.43 g (3.37 mmoli) di (±)-trans-2-dietilamminocarbonil-6-etil-8a-(3-metossifenil)-3-metil-

4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina sciolti in 15

ml di cloroformio anidro. Dopo 2 h la soluzione viene versata in 200 g di ghiaccio contenente 20 ml di NH_4OH conc., si agita per 4 h e si separano le fasi. Gli estratti organici riuniti vengono anidrificati su sodio solfato ed evaporati sotto vuoto. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 80:20:2), ottenendo 1.4 g del prodotto desiderato. P.f. 221-223 °C.



I.R. (KBr): 3500, 2940, 1575, 1300 cm^{-1} .

N.M.R. 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 2.85-1.85 (m, 20H), 1.95 (s, 3H), 1.0 (dt, 6H).

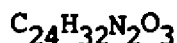
MS (TSP) m/z - 410.2 (MH^+)

ESEMPIO 3

(±)-trans-6-Etil-2-etossicarbonil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-

4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

800 mg (2.47 mmoli) di (±)-trans-2-etil-4a-(3-metossifenil)-6-osso-4,4a,5,6,7,8,8a-decaidroisochinolina cloridrato e 868 mg (3.7 mmoli) di 2-fenilidrazono-3-ossobutirrato di etile [Organic Reactions, Vol.10, Wiley, (1951-1959)] vengono sciolti in una miscela composta da 3 ml di acido acetico glaciale e 345 mg (4.2 mmoli) di acetato di sodio. La soluzione risultante viene portata a 60 °C. Si aggiungono quindi a piccole porzioni e in atmosfera di N_2 , 743 mg (11.3 mmoli) di Zn in polvere. La miscela viene quindi trattata come descritto nell'esempio 1. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 94:5:0.5; $R_f = 0.3$), ottenendo 620 mg del prodotto desiderato.



I.R. (KBr): 3300, 2915, 1680, 1600, 1445 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz (DMSO- d_6): δ 10.8 (s, 1H), 7.2-6.6 (m, 4H), 4.1 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.1-2.2 (m, 11H), 2.1 (s, 3H), 1.7 (d, 2H), 1.1 (t, 3H), 0.95 (t, 3H).

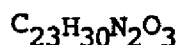
MS (TSP) m/z = 397.2 (MH^+)

ESEMPIO 4

($\pm$)-trans-6-Etil-2-etossicarbonil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-

4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

620 mg (1.5 mmoli) di ($\pm$)-trans-6-etil-2-etossicarbonil-8a-(3-metossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina vengono trattati con 0.84 ml (9.0 mmoli) di tribromuro di boro come descritto nell'esempio 2. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/ NH_4OH conc. 80:20:2), ottenendo 120 mg del prodotto desiderato. P.f. 195-197 °C.



I.R. (KBr): 3300, 2920, 1690, 1440 cm^{-1} .

N.M.R. 300 MHz (DMSO- d_6): δ 10.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 7.1-6.4 (m, 3H), 4.1 (q, 2H), 3.45-1.75 (m, 14H), 2.1 (s, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.0 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 383.1 (MH^+)

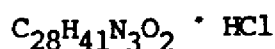
ESEMPIO 5

($\pm$)-trans-2-Dipropilamminocarbonil-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-

4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

Si procede come descritto nell'esempio 1 usando 0.7 g (2.16 mmoli) di

(±)-trans-2-etil-4a-(3-metossifenil)-6-osso-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidroisochinolina cloridrato, 0.625 g (2.16 mmoli) di N,N-dipropil-2-fenilidrazono 3-ossobutirrammide, 0.21 g (2.6 mmoli) di acetato di sodio, 0.65 g (10 mmoli) di Zn in polvere e 2.5 ml di acido acetico glaciale. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/NH₄OH conc. 90:10:1.5; R_f = 0.3). Il prodotto ottenuto viene sciolto in Et₂O e trattato con Et₂O/HCl. Il solido che si forma viene trattato a caldo con una miscela di AcOEt/Acetone - 9:1. Dopo raffreddamento il solido viene filtrato ottenendo 0.65 g del prodotto desiderato. P.f. = 250 °C dec.



I.R. (KBr): 3400, 3210, 2970, 1600, 1580 cm⁻¹

N.M.R. 300 MHz (CDCl₃): δ 12 (bs, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.4-6.6 (m, 4H), 3.8-2.5 (m, 17H), 2.0 (s, 3H), 1.8-1.3 (m, 10H), 0.9 (t, 6H).

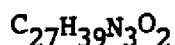
MS (TSP) m/z (base libera) = 452.7 (MH⁺)

ESEMPIO 6

(±)-trans-2-Dipropilamminocarbonil-6-etil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

Si procede come descritto nell' esempio 2 usando 0.56 g (1.15 mmoli) di (±)-trans-2-dipropilamminocarbonil-6-etil-8a-(3-metossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato, 0.65 ml (7 mmoli) di tribromuro di boro e 20 ml di cloroformio anidro. Il grezzo della reazione viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/NH₄OH conc. 75:25:2.5). Il residuo viene cristallizzato da acetone ottenendo 0.075 g del prodotto desiderato.

P.f. 151-153 °C.



I.R. (KBr): 3150, 2970, 1590, 1450 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10.2 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 7.2-6.4 (m, 4H), 3.5-1.8 (m, 17H), 1.9 (s, 3H), 1.6-1.4 (m, 4H), 1.0 (t, 3H), 0.8 (t, 6H).

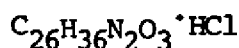
MS (TSP) m/z = 438.4 (MH^+)

ESEMPIO 7

(±)-trans-2-(i-Butossicarbonil)-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-

4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

Si procede come descritto nell' esempio 1 usando 0.7 g (2.16 mmoli) di (±)-trans-2-etil-4a-(3-metossifenil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-6-osso-decaidroisochinolina cloridrato, 0.567 g (2.16 mmoli) 2-fenilidrazone-3-ossobutirrato di isobutile, 0.21 g (2.6 mmoli) di acetato di sodio, 0.65 g (10 mmoli) di Zn in polvere e 2.5 ml di acido acetico glaciale. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 90:10:1.5; $R_f = 0.27$), ottenendo un residuo che viene sciolto in AcOEt e trattato con $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$. Il solido che si forma viene filtrato, lavato con AcOEt e asciugato, ottenendo 0.56 g del prodotto desiderato. P.f. = 230 °C dec.



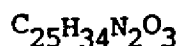
I.R. (KBr): 3400, 2970, 1670, 1600 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz (CDCl_3): δ 9.7 (bs, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.3-6.6 (m, 4H), 4.0 (d, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6-2.5 (m, 13H), 2.2 (s, 3H), 2.1-1.4 (m, 4H), 1.0 (d, 6H).

ESEMPIO 8

(±)-trans-2-(i-Butossicarbonil)-6-etil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

Si procede come descritto nell' esempio 2 usando 0.56 g di (±)-trans-2-(i-butossicarbonil)-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato, 0.68 ml (7.26 mmoli) di tribomuro di boro e 21 ml di CHCl_3 anidro. Il grezzo di reazione si purifica con cromatografia flash (eluente: $\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 75:25:2.5) ottenendo un solido che viene cristallizzato da AcOEt . Il filtrato viene asciugato ottenendo 0.1 g di prodotto desiderato. P.f. 196-198 °C.



I.R. (KBr): 2960, 1620, 1580, 1320 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.0-6.2 (m, 4H), 3.8 (d, 2H), 3.0-1.8 (m, 14H), 2.1 (s, 3H), 1.1-0.9 (m, 9H).

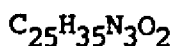
MS (TSP) m/z - 411.4 (MH^+)

ESEMPIO 9

(±)-trans-2-Dietilamminocarbonil-3,6-dimetil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell'esempio 1 usando 3 g (9.3 mmoli) di (±)-trans-2-metil-4a-(3-metossifenil)-6-ossobutirramide, 2.92 g (11.2 mmoli) di N,N-dietil-2-fenilidrazono-3-ossobutirramide, 9.3 ml di acido acetico glaciale, 0.92 g (11.2 mmoli) di acetato di sodio e 2.8 g (42.8 mmoli) di Zn in polvere. Il grezzo di reazione viene purificato con

cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/NH₄OH conc. 90:10:1; R_f = 0.27), ottenendo 2.1 g del prodotto desiderato. P.f. (HCl) = 250 °C dec.

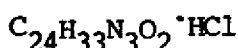


I.R. (KBr) (cloridrato): 3410, 3200, 2915, 2510, 1605, 1580 cm⁻¹.

ESEMPIO 10

(±)-trans-2-Dietilamminocarbonil-3,6-dimetil-8a-(3-idrossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 2 usando 0.5 g (1.22 mmoli) di (±)-trans-2-dietilamminocarbonil-3,6-dimetil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina, 0.68 ml (7.32 mmoli) di tribromuro di boro e 21 ml di cloroformio anidro. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/NH₄OH conc. 75:25:2.5). Il solido ottenuto viene sciolto in MeOH e alla soluzione viene aggiunto Et₂O/HCl. Dopo evaporazione del solvente il solido viene cristallizzato con una miscela di acetone/MeOH 1:1 ottenendo 0.060 g del prodotto desiderato. P.f. >250 °C.



I.R. (KBr): 3450, 3120, 2970, 1600, 1580 cm⁻¹

N.M.R. 300 MHz (DMSO-d₆): δ 10.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.2-6.5 (m, 4H), 3.5-2.0 (m, 15H), 2.8 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.0 (t, 6H).

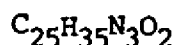
MS (TSP) m/z(base libera) = 396.4 (MH⁺)

ESEMPIO 11

(±)-trans-2-Dietilamminocarbonil-3,7-dimetil-4a-(3-metossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[3,2-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 1 usando 0.9 g

(2.9 mmoli) di ($\pm$)-trans-2-metil-4a-(3-metossifenil)-7-osso-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidroisochinolina cloridrato (J. Med. Chem., 35, 48, 1992), 0.9 g (3.5 mmoli) di N,N-diethyl-2-fenilidrazono-3-ossobutirrammide, 5 ml di acido acetico glaciale, 0.28 g (3.5 mmoli) di acetato di sodio e 0.87 g (13.34 mmoli) di Zn in polvere. Il grezzo di reazione viene purificato con cromatografia flash (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 86:10:0.6; $R_f = 0.27$), ottenendo 0.2 g del prodotto desiderato. P.f. = 153-155 °C



I.R. (KBr): 3250, 2920, 1605, 1580 cm^{-1} .

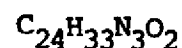
N.M.R. 300 MHz (CDCl_3): δ 8.2 (s, 1H), 7.1-6.6 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 3.6-1.95 (m, 15H), 2.3 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.1 (t, 6H).

MS (TSP) m/z = 410.5 (MH^+)

ESEMPIO 12

($\pm$)-trans-2-Dietilamminocarbonil-3,7-dimetil-4a-(3-idrossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[3,2-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 2 usando 0.29 g (0.71 mmoli) di ($\pm$)-trans-2-dietilamminocarbonil-3,7-dimetil-4a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[3,2-g]isochinolina, 0.4 ml (4.26 mmoli) di tribromuro di boro e 10 ml di cloroformio anidro. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ conc. 82:12:0.8). Il solido ottenuto viene stemperato con una miscela di acetone/MeOH 3:2 ottenendo 0.14 g del prodotto desiderato. P.f. 235-238°C.



I.R. (KBr): 3215, 2920, 1610, 1510 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz (DMSO-d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 7.0-6.4 (m, 4H),
3.4-2.0 (m, 15H), 2.2 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.0 (t, 6H).

MS (TSP) m/z = 396.4 (MH^+)

ESEMPIO 13

($\pm$)-trans-Benzilamminocarbonil-3,6-dimetil-8a-(3-metossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell'esempio 1 usando 1 g (3.3 mmoli) di ($\pm$)-trans-2-metil-4a-(3-metossifenil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-6-osso-decaidroisochinolina cloridrato, 2.95 g (10 mmoli) di N-benzil-2-fenilidrazono-3-ossobutirrammide, 5 ml di acido acetico glaciale, 0.82 g (10 mmoli) di acetato di sodio e 2.6 g (40 mmoli) di Zn in polvere. Il grezzo di reazione viene cristallizzato da AcOEt ottenendo 0.65 g del prodotto desiderato. P.f. = 162-164 °C

$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

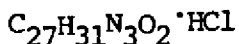
I.R. (KBr): 3350, 3220, 2920, 1640, 1630, 1510 cm^{-1} .

ESEMPIO 14

($\pm$)-trans-Benzilamminocarbonil-3,6-dimetil-8a-(3-idrossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

La reazione viene condotta come descritto nell'esempio 2 usando 0.38 g (0.95 mmoli) di ($\pm$)-trans-benzilamminocarbonil-3,7-dimetil-4a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina 0.55 ml (5.7 mmoli) di tribromuro di boro e 12 ml di cloroformio anidro. Il residuo ottenuto viene stemperato con Et_2O ed il solido viene sciolto in MeOH. Alla soluzione viene aggiunto $\text{Et}_2\text{O}/\text{HCl}$. Dopo

evaporazione del solvente il solido viene cristallizzato con una miscela di acetone/MeOH 1:1 ottenendo 0.15 g del prodotto desiderato. P.f. - 297-299 °C.

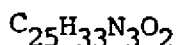


I.R. (KBr): 3290, 2910, 1650, 1540, 1320 cm^{-1}

ESEMPIO 15

(±)-trans-3,6-Dimetil-8a-(3-metossifenil)-2-pirrolidinocarbonil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell'esempio 1 usando 1 g (3.3 mmoli) di (±)-trans-2-metil-4a-(3-metossifenil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-6-osso-decaidroisochinolina cloridrato, 2.6 g (10 mmoli) di 1-(2-fenilidrazono-3-ossobutirril)pirrolidina, 5 ml di acido acetico glaciale, 0.82 g (10 mmoli) di acetato di sodio e 2.6 g (40 mmoli) di Zn in polvere. Il grezzo di reazione viene purificato con cromatografia su gel di silice (eluente: EtOAc/MeOH da 0% a 5%), recuperando 0.65 g di olio giallo che viene cristallizzato da Et_2O ottenendo 0.42 g del prodotto desiderato. P.f. - 171-173 °C



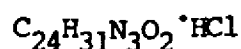
I.R. (KBr): 3280, 2940, 1610, 1580 cm^{-1} .

ESEMPIO 16

(±)-trans-3,6-Dimetil-8a-(3-idrossifenil)-2-pirrolidinocarbonil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina cloridrato

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 2 usando 0.38 g (0.95 mmoli) di (±)-trans-3,6-dimetil-8a-(3-metossifenil)-2-pirrolidinocarbonil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-

g]isochinolina, 0.55 ml (5.7 mmoli) di tribromuro di boro e 12 ml di cloroformio anidro. Il residuo ottenuto viene stemperato con Et₂O ed il solido viene sciolto in MeOH. Alla soluzione viene aggiunto Et₂O/HCl. Dopo evaporazione del solvente il solido viene cristallizzato con una miscela di acetone/MeOH 1:1 ottenendo 0.15 g del prodotto desiderato. P.f. = 230-233 °C.

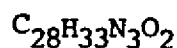


I.R. (KBr): 3400, 3140, 1600, 1580, 1510 cm⁻¹

ESEMPIO 17

(±)-trans-6-Etil-2-fenilaminocarbonil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell'esempio 1 usando 0.8 g (2.47 mmoli) di (±)-trans-2-etil-4a-(3-metossifenil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-6-osso-decaidroisochinolina cloridrato, 0.7 g (2.47 mmoli) di N-fenil-2-fenilidrazono-3-ossobutirrammide, 2.5 ml di acido acetico glaciale, 0.24 g (3 mmoli) di acetato di sodio e 0.74 g (11.3 mmoli) di Zn in polvere. Il grezzo di reazione viene purificato con cromatografia flash (eluente: EtOAc/MeOH/NH₄OH conc. 90:10:1), ottenendo 0.28 g del prodotto desiderato. P.f. = 178-180 °C.



I.R. (KBr): 3280, 2940, 1640, 1590 cm⁻¹.

N.M.R. 300 MHz (CDCl₃): δ 7.6-6.6 (m, 9H), 3.75 (s, 3H), 3.0-2.4 (m, 14H), 1.9 (q, 2H), 1.1 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 444.5 (MH⁺)

ESEMPIO 18

(±)-trans-6-Etil-2-fenilamminocarbonil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 2 usando 0.28 g (0.63 mmoli) di (±)-trans-6-etil-2-fenilamminocarbonil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina, 0.35 ml (1.9 mmoli) di tribromuro di boro e 11 ml di cloroformio anidro. Il solido ottenuto viene purificato con cromatografia flash (eluente: EtOAc/MeOH/NH₄OH conc. 80:20:2) ottenendo 0.06 g del prodotto desiderato. P.f. = 271-272 °C.

C₂₇H₃₁N₃O₂·HCl

I.R. (KBr): 3310, 294, 1640, 1590 cm⁻¹

N.M.R. 300 MHz (DMSO-d₆): δ 10.6 (s, 1H), 9.2 (ds, 2H), 7.5-6.4 (m, 9H), 3.0-1.9 (m, 13H), 2.2 (s, 3H), 1.0 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 430.5 (MH⁺)

ESEMPIO 19

(±)-trans-2-Dietilamminotiocarbonil-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

1 g (2.4 mmoli) di (±)-trans-2-dietilamminocarbonil-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina preparati come descritto nell' Esempio 1 e 0.48 g (1.2 mmoli) di [2,4-bis(4-metossifenil)-2,4-ditiosso-1,3,2,4-ditiafosfetano (reagente di Lawesson) vengono sciolti in 50 ml di toluene e la soluzione portata a riflusso per 6 h. Il solvente viene rimosso per distillazione sotto vuoto. Il grezzo viene ripreso con una soluzione

satura di K_2CO_3 ed estratto con AcOEt. Le fasi organiche vengono separate, anidificate su Na_2SO_4 e quindi il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato con cromatografia flash (eluente: AcOEt/MeOH/ NH_4OH conc. 80:20:2) ottenendo 0.5 g del prodotto desiderato. P.f. = 156-158 °C.

$C_{26}H_{37}N_3OS$

I.R. (nujol): 1600, 1581, 1461, 1378 cm^{-1} .

N.M.R. 300 MHz ($CDCl_3$): δ 8.3 (s, 1H), 7.2-6.7 (m, 4H), 4.0-3.8 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.0-1.9 (m, 13H), 1.9 (s, 3H), 1.2 (t, 6H), 1.1 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 440.6 (MH^+)

ESEMPIO 20

(±)-trans-2-Dietilamminotiocarbonil-6-etil-8a-(3-idrossifenil)-3-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina

La reazione viene condotta come descritto nell' esempio 2 usando 0.5 g (1.14 mmoli) di (±)-trans-2-dietilamminotiocarbonil-6-etil-3-metil-8a-(3-metossifenil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ottaidro-1H-pirrolo[2,3-g]isochinolina, 0.64 ml (6.8 mmoli) di tribromuro di boro e 20 ml di cloroformio anidro. Il solido ottenuto viene purificato con cromatografia flash (eluente: EtOAc/MeOH/ NH_4OH conc. 80:20:2) ottenendo 0.12 g del prodotto desiderato. P.f. = 243-245 °C.

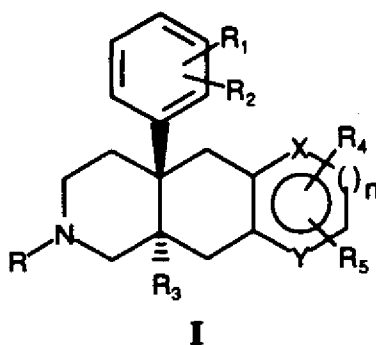
$C_{25}H_{35}N_3OS$

I.R. (KBr): 3200, 2900, 1580, 1480 cm^{-1}

N.M.R. 300 MHz ($DMSO-d_6$): δ 10.2 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.1-6.4 (m, 4H), 3.9-3.7 (m, 6H), 3.0-1.75 (m, H), 1.8 (s, 3H), 1.1 (t, 6H), 0.9 (t, 3H).

MS (TSP) m/z = 426.3 (MH^+).

TABELLA CHIMICA



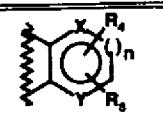
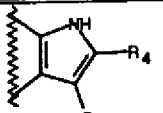
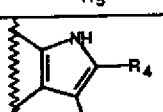
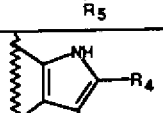
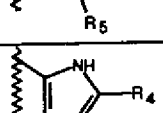
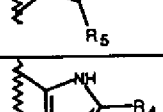
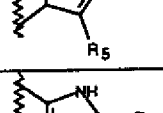
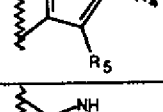
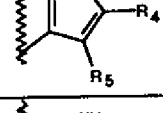
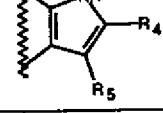
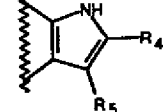
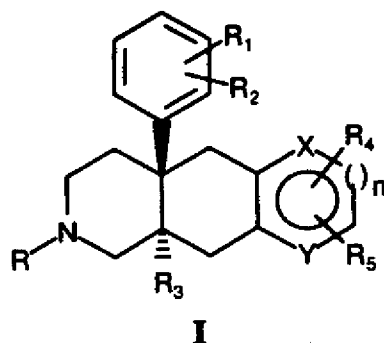
Es. n.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		Formula bruta	P.f. °C
1	Et	m-OMe	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₂	247 dec. (·HCl)
2	Et	m-OH	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂	221-223
3	Et	m-OMe	H	H	COOEt	Me		C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₃	-----
4	Et	m-OH	H	H	COOEt	Me		C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃	195-197
5	Et	m-OMe	H	H	CON-n-Pr ₂	Me		C ₂₈ H ₄₁ N ₃ O ₂ ·HCl	250 dec.
6	Et	m-OH	H	H	CON-n-Pr ₂	Me		C ₂₇ H ₃₉ N ₃ O ₂	151-153
7	Et	m-OMe	H	H	COO-i-Bu	Me		C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₃ ·HCl	230 dec.
8	Et	m-OH	H	H	COO-i-Bu	Me		C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₃	196-198
9	Me	m-OMe	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂	250 dec. (·HCl)
10	Me	m-OH	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ ·HCl	>250

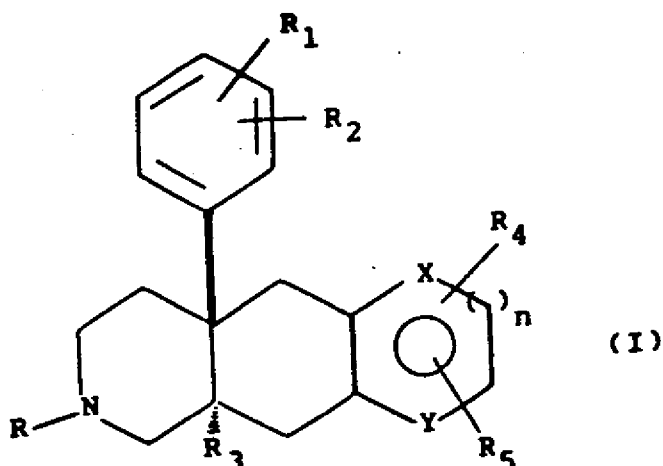
TABELLA CHIMICA (continua)



Es. n.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		Formula bruta	P.f. °C
11	Me	m-OMe	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂	153-155
12	Me	m-OH	H	H	CONEt ₂	Me		C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂	235-238
13	Me	m-OMe	H	H	CONHCH ₂ Ph	Me		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂	162-164
14	Me	m-OH	H	H	CONHCH ₂ Ph	Me		C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·HCl	297-299
15	Me	m-OMe	H	H	CON(-CH ₂) ₄	Me		C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂	171-173
16	Me	m-OH	H	H	CON(-CH ₂) ₄	Me		C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·HCl	230-233
17	Et	m-OMe	H	H	CONHPh	Me		C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂	178-180
18	Et	m-OH	H	H	CONHPh	Me		C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ ·HCl	271-272
19	Et	m-OMe	H	H	CSNEt ₂	Me		C ₂₆ H ₃₇ N ₃ OS	156-158
20	Et	m-OH	H	H	CSNEt ₂	Me		C ₂₅ H ₃₅ N ₃ OS	243-245

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula I:



nella quale,

R è C₁-C₅ alchile lineare o ramificato, C₃-C₇ cicloalchile, C₄-C₆ cicloalchilalchile, C₃-C₅ alchenile, arile, aralchile o furan-2-il-alchile;

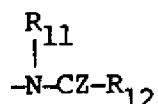
R₁ e R₂, che possono essere uguali o diversi, sono ciascuno idrogeno, idrossi, C₁-C₃ alcossi, preferibilmente metossi, alogeno, SH, C₁-C₄-alchiltio, NHR₆, NR₆R₇, NHCOR₆, NHSO₂R₆, dove R₆ e R₇, uguali o diversi tra loro, sono idrogeno o C₁-C₆ alchile;

R₃ è idrogeno, idrossi o C₁-C₃ alcossi, preferibilmente metossi;

R₄ è un gruppo

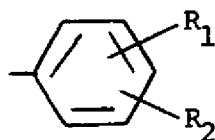
(R₁ e R₂ avendo i significati sopra indicati), un gruppo -C(Z)-R₈, in cui Z è ossigeno o zolfo, mentre R₈ è C₁-C₁₈-alchile, C₁-C₁₈-alcossi o NR₉R₁₀, dove R₉ e R₁₀, uguali o diversi tra loro, sono idrogeno, C₁-C₆ alchile lineare o ramificato, C₃-C₇ cicloalchile, C₄-C₆ cicloalchilalchile, C₃-C₆ alchenile, arile, aralchile o un anello eterociclico e opzionalmente sostituiti o, considerati assieme all'atomo di azoto cui sono legati, formano una catena alchilenica avente da 2 a 5

atomi di carbonio eventualmente interrotta da un atomo di ossigeno o di azoto, oppure un gruppo



(R_{11} e R_{12} avendo gli stessi significati di R_9 e R_{10} e Z avendo i significati sopra indicati);

R_5 è idrogeno, C_1-C_{18} alchile, C_2-C_{18} alchenile, alogenoalchile, alogeno, oppure è un gruppo



(R_1 e R_2 avendo i significati sopra indicati);

n è zero oppure 1;

se n è zero, uno di X o Y è NH, ossigeno o zolfo, e l'altro è CH oppure carbonio R_4 - o R_5 -sostituito; se n è 1, allora X e Y sono entrambi azoto, oppure uno dei due è azoto e l'altro è CH oppure carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è zero, X è NH e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

3. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è zero, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito e Y è NH.

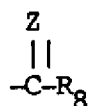
4. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è zero, X è un atomo di zolfo o di ossigeno e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

5. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è zero, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito, e Y è un atomo di ossigeno o zolfo.

6. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è 1, X è un atomo di azoto e Y è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito.

7. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui n è 1, X è CH o un atomo di carbonio R_4 - o R_5 -sostituito e Y è un atomo di azoto.

8. Composti secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui R_5 è idrogeno e R_4 è un gruppo



dove R_8 è un gruppo C_1-C_6 alchile, C_1-C_4 alcossi o $-NR_9R_{10}$, essendo R_9 o R_{10} come sopra definiti.

9. Composti secondo la rivendicazione 8, in cui R_8 è un gruppo $-NR_9R_{10}$ e Z è ossigeno.

10. Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo un composto delle rivendicazioni 1-9 e un veicolo adatto.

Milano, 4 febbraio 1994

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G. Bianchetti

