



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

242899

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 12 10 79
(21) PV 6139-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 10 78
(950947) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 22 08 85

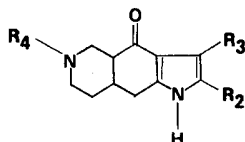
(45) Vydáno 15 03 88

(72) Autor vynálezu BERGER LEO, MONTCLAIR, NEW JERSEY; OLSON GARY LEE, WESTFIELD,
NEW JERSEY (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN - LA ROCHE and CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolinů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolinů obecného vzorce A



(A),

v němž

R_2 a R_3 znamenají nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu a
 R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

optických a geometrických isomerů těchto sloučenin jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Výrazem "alkylová skupina" se rozumí alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 7 atomů uhlíku, jako například metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, terc.butylová skupina, neopentylová skupina, pentylová skupina, heptylová skupina a podobně.

Výrazem "alkenylová skupina" se rozumí alkenylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 2 až 7 atomů uhlíků, jako například vinylová skupina, allylová skupina apod.

Výrazem "cykloalkylová skupina" se rozumí cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina.

Výhodnými jsou takové sloučeniny obecného vzorce A, v němž R_2 a R_3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

Zvláště výhodnými jsou následující jednotlivé sloučeniny spadající pod obecný vzorec A:

3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

(-)-3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[3,3-g]isochinolin-4-on,

(-)-3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid . 0,25 mol hydrát,

2,3,6-trimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

2,3,6-trimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid,

2,6-dimetyl-3-etyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid-dihydrát,

Jako příklady sloučenin obecného vzorce A lze dále uvést následující sloučeniny:

3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

(+)-3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

(+)-3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid-0,25 mol hydrát,

3,6-dimetyl-2-(2-propyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid,

3,6-dimetyl-2-(2-propyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

2,6-dimetyl-3-butyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

2,6-dimetyl-3-cyklopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

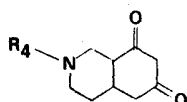
2-benzyl-3,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

3,6-dimetyl-2-(2-propenyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,

2,6-dimetyl-3-(2-propyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 3,6-dietyl-2-metyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 2-metyl-3-etyl-6-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 2-metyl-3-etyl-6-butyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 2-metyl-3-etyl-6-pentyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 3,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 6-metyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 2,6-dimetyl-3-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 3-etyl-2-metyl-6-(2-metylpropyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 3-etyl-2-metyl-6-hexyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 3-etyl-2-metyl-6-heptyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on,
 2,6-dimetyl-3-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on a
 2,6-dimetyl-3-etyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-cis-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on.

Sloučeniny vyráběné postupem podle vynálezu se mohou vyskytovat jako 4a,8a-trans-nebo 4a,8a-cis-isomery nebo jako jejich směsi. Výhodné jsou 4a,8a-trans-isomery.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce A, jejich optické a geometrické isomery a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou podle tohoto vynálezu vyrábět tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII

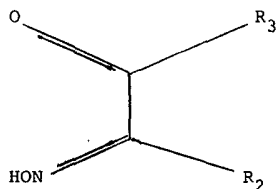


(XII),

v němž

R₄ má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII),

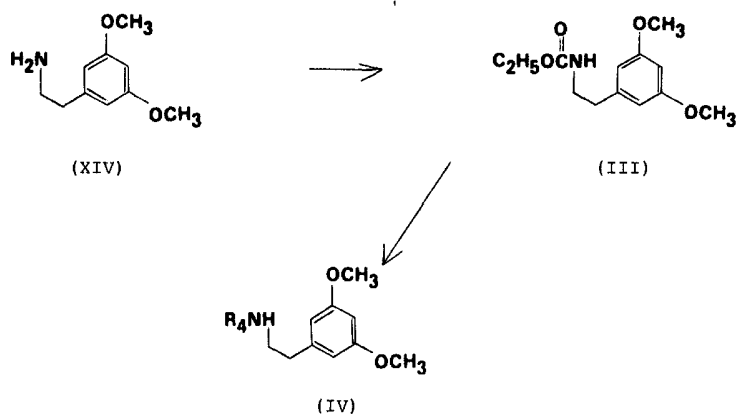
v němž

R_2 a R_3 mají shora uvedené významy,

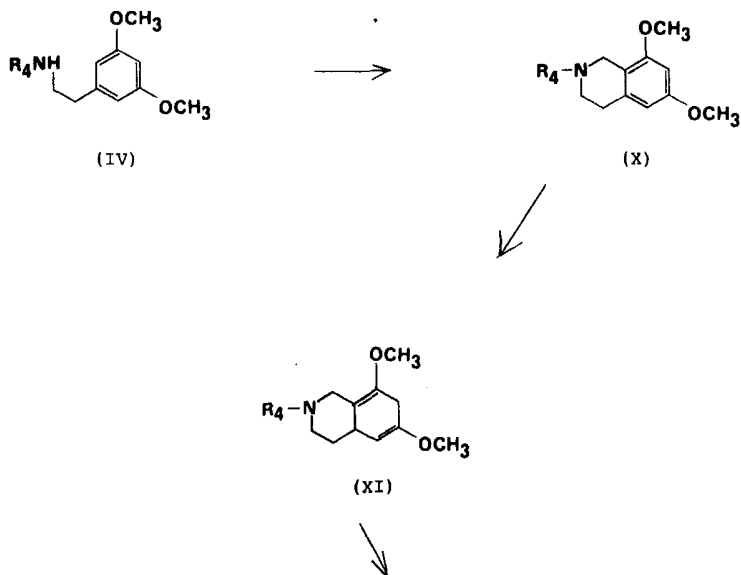
v přítomnosti redukčního činidla, získaná směs cis-a trans-isomerů se popřípadě isomeruje na konečný poměr, ve kterém je v převážné míře zastoupen trans-isomer, nebo/a ze získané směsi se popřípadě oddělí trans-isomer, nebo/a získaná racemická směs se popřípadě rozštěpí na optické antipódy nebo/a získaná sloučenina nebo farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

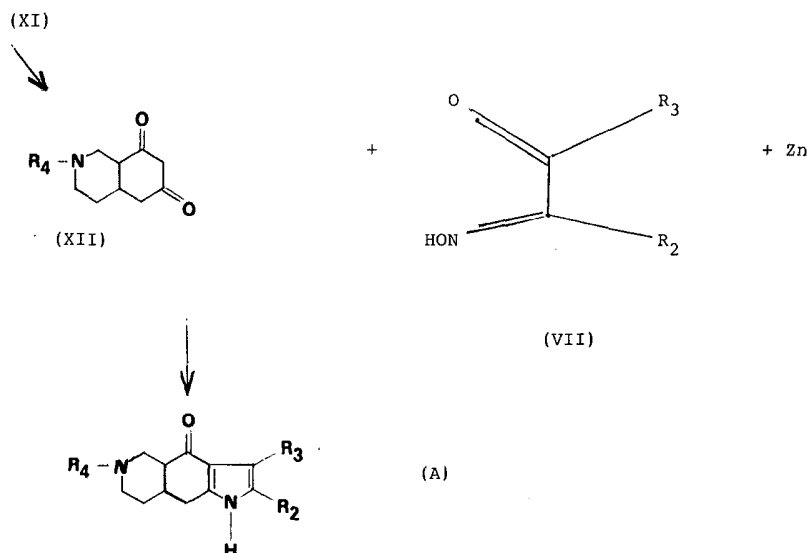
Zejména se mohou vyrábět sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce A, jejich optické a geometrické isomery a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, jakož i různé meziprodukty, jak jsou dále jednotlivě objasněny.

Reakční schéma I



Reakční schéma II





přičemž

R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedené významy.

Podle reakčního schématu I se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce IV, v němž R_4 znamená metylovou skupinu, reakcí primárního aminu obecného vzorce XIV s etylesterem chlormravenčí kyseliny, za vzniku uretanu obecného vzorce III, který se redukuje lithiump-aluminiumhydridem na N-metylamin vzorce IV. Podle širšího aspektu se mohou vyrábět sloučeniny obecného vzorce IV reduktivní alkylací sloučenin obecného vzorce XIV za použití odpovídajícího aldehydu, například acetaldehydu apod., a natriumkyanborhydridu za známých podmínek (srov. například R. F. Borch, J. Am. Chem. Soc., 93, 2 897 (1971)).

Syntéza sloučenin obecného vzorce A se popisuje v reakčním schématu II, přičemž se tvoří isochinolinový kruh před vznikem pyrrolového kruhu. Podle reakčního schématu II se (3,5-dimetoxyfenyl)etylamin obecného vzorce IV vaří pod zpětným chladičem s vodným formaldehydem za vzniku tetrahydroisochinolinu obecného vzorce X. Birchova redukce tetrahydroisochinolinu obecného vzorce X lithiem v terc.butanolu, který obsahuje amoniak, skýtá hexahydroisochinolin obecného vzorce XI. Mohou se používat také další obměny Birchovy redukce. Tak je možno nechat reagovat sloučeninu obecného vzorce X s alkalickým kovem, jako se sodíkem, lithiem, draslíkem nebo cesiem, v amoniaku nebo v aminu, jako je metylamin nebo etylamin v přítomnosti nižšího alkanolu, jako etanolu, butanolu nebo terc.butanolu. Reakce se provádí obecně při teplotě varu rozpouštědla nebo při teplotě nižší, například při teplotách od -78°C do 15°C .

Použije-li se amoniaku, provádí se reakce za varu pod zpětným chladičem. Popřípadě se mohou přidávat pomocná rozpouštědla, jako dietyléter nebo tetrahydrofuran.

Hydrolýza surového hexahydroisochinolinu obecného vzorce XI se provádí snadno obvyklými metodami hydrolýzy enoléterů, například působením vodné kyseliny. Jako příklady použitelných kyselin lze uvést chlorovodíkovou kyselinu, bromovodíkovou kyselinu, mravenčí kyselinu, octovou kyselinu, p-toluensulfonovou kyselinu a chloristou kyselinu.

Tyto kyseliny se mohou používat ve vodných roztocích nebo ve smíšených rozpouštědlech. Je zapotřebí alespoň 2 ekvivalentů vody na 1 mol hexahydroisochinolinu a více než jednoho ekvivalentu kyseliny. Jako příklady použitelných rozpouštědel lze uvést tetrahydrofuran, benzen, dietyléter, aceton, toluen, dioxan nebo acetonitril.

Tak například se provádí hydrolýza sloučeniny obecného vzorce XI, v němž R_4 znamená metylovou skupinu, ve 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny při teplotě místnosti nebo při teplotě vyšší ve vodné octové kyselině při teplotách mezi 40 °C a teplotou varu pod zpětným chladičem za vzniku diketonu obecného vzorce XII, v němž R_4 znamená metylovou skupinu.

Diketon obecného vzorce XII se Knorrovou kondenzací kondenzuje na pyrroloisochinolin obecného vzorce A. Knorrova kondenzace je obecně známý postup pro výrobu pyrrolů a tento postup je možno provádět při různých známých obměnách (viz například J. M. Patterson, Synthesis, 281 (1976) a tam citovanou literaturu). Tento postup se provádí například reakcí isonitrosoketonu obecného vzorce VII v přítomnosti redukčního činidla, například zinku, ve vodné octové kyselině nebo chlorovodíkové kyselině, a probíhá přes odpovídající aminokarbonylovou sloučeninu, která se potom kondenzuje s diketonem obecného vzorce XII na pyrroloisochinolin obecného vzorce A.

Diketon obecného vzorce XII se nemusí nutně před prováděním Knorrovy kondenzace izolovat, vzhledem k tomu, že používané reakční podmínky postačují k hydrolýze sloučeniny obecného vzorce XI na diketon obecného vzorce XII.

Knorrova kondenzace se provádí nejlépe při hodnotě pH od asi 2 do 6. Při hodnotě pH podstatně vyšší než 6 dochází ke značné ztrátě výtěžku a to na základě tvorby produktů vznikajících samovolnou kondenzací odpovídající karbonylové sloučeniny.

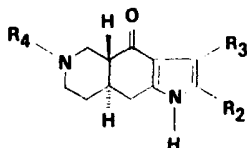
Výhodně se isonitrosoketon obecného vzorce VII a práškový zinek kondenzují ve vodné octové kyselině s diketonem obecného vzorce XII, v němž R_4 znamená metylovou skupinu, za vzniku N-metylpyrroloisochinolinu obecného vzorce A, v němž R_4 znamená metylovou skupinu.

Knorrova kondenzace se provádí výhodně při teplotách v rozmezí od asi teploty místnosti do teploty varu reakční směsi. Isonitrosoketony obecného vzorce VII jsou známé sloučeniny (viz například Ferris, J. Org. Chem., 24, 1 726 (1959)) nebo se mohou snadno vyrábět nitrosací příslušných ketonů, jako například dusitanem alkylnatým, nebo v případě silně kyselých β -diketonů nebo β -ketoesterů dusitanem sodným.

Jako příklady isonitrosoketonů použitelných při Knorrově kondenzaci, lze uvést následující sloučeniny:

2-isonitroso-3-pentanon,
2,3-butandionmonoxim,
2-isonitroso-4-metyl-3-pentanon,
2-isonitroso-3-hexanon,
2-isonitroso-3-heptanon,
3-isonitroso-4-metyl-2-pentanon,
2-isonitroso-1-cyklopropyl-1-propanon,
3-isonitroso-5-hexen-2-on,
cyklopropyl-2-isonitroso-1-propanon a
3-isonitroso-4-fenyl-2-butanon.

Při reakcích popsaných v reakčních schématech I a II mohou vznikat jak trans-isomery vzorce I'

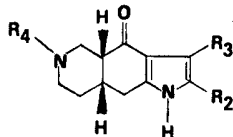


(I')

v němž

R_2 , R_3 ,
a R_4 mají shora uvedený význam,

tak i cis-isomery vzorce I"



(I"),

v němž

R_2 , R_3 ,
a R_4 mají shora uvedený význam,

sloučenin obecného vzorce A, přičemž trans-isomer v této směsi převažuje. Čistý trans-isomer lze oddělit chromatograficky nebo krystalizací.

Delším zahříváním reakční směsi nebo odděleným zahříváním směsi isomerů hydrochloridů vzorců I' a I", například v etylenglykolu po dobu dvou hodin pod zpětným chladičem k varu, lze dosáhnout konečné rovnováhy cis- a trans-isomerů, kde je v převážné míře zastoupen trans-isomer, který se může snadno izolovat krystalizací nebo chromatografickým dělením.

Sloučeniny obecného vzorce A tvoří adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Tak tvoří tyto sloučeniny farmaceuticky použitelné adiční soli jak s farmaceuticky použitelnými organickými kyselinami tak i s anorganickými kyselinami, například s halogenovodíkovou kyselinou, jodovodíkovou kyselinou, dalšími minerálními kyselinami jako s kyselinou sírovou, s kyselinou dusičnou, s kyselinou fosforečnou nebo s podobnými kyselinami, s alkyl- a monoarylsulfonovými kyselinami, jako s etansulfonovou kyselinou, toluensulfonovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou nebo podobnými kyselinami, dalšími organickými kyselinami, jak s octovou kyselinou, vinnou kyselinou, maleinovou kyselinou, citrónovou kyselinou, benzoovou kyselinou, salicylovou kyselinou, askorbovou kyselinou apod. Farmaceuticky nepoužitelné adiční soli sloučenin vzorce A s kyselinami se mohou převádět na farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami za použití běžných výměnných reakcí, pomocí nichž se nahradí farmaceuticky nepoužitelný aniont farmaceuticky použitelným aniontem, nebo na straně druhé neutralizací farmaceuticky nepoužitelných adičních solí s kyselinami a následující reakcí takto získané volné báze s činidlem poskytujícím farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou. Adiční soli s kyselinami mohou tvořit také hydráty.

Sloučeniny vzorce A a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami vykazují neuroleptickou aktivitu. Tyto sloučeniny však nemají nápadnou hypotenzivní účinnost a vykazují jen slabou kataleptickou aktivitu. V důsledku toho jsou sloučeniny vzorce A použitelné jako antipsychotické prostředky, například při léčení schizofrenie. Aktivitu sloučenin vzorce A, na základě které se mohou používat jako antipsychotické prostředky, lze demonstrovat známými testy na teplokrevných.

Podle jednoho způsobu se například cvičené krysy umístí do pokusných klecí, které jsou vybaveny reakční pákou, dnem z ocelového drátu k udílení elektrického šoku a reproduktorem pro akustickou stimulaci.

Každý pokus sestává z varovného tónu v délce 15 sekund (podmíněný reflex), který pokračuje dalších 15 sekund a je přitom doprovázen elektrickým šokem (nepodmíněný reflex; 1,0 mA, 350 V střídavé napětí).

Krasy mohou pokus ukončit v každém místě stlačením reakční páky. Reakce během prvních 15 sekund varovného tónu ukončí pokus dříve než dojde k udělení šoku a je považována za obrannou reakci, zatímco reakce, ke které dojde během udělení šoku, je únikovou reakcí. Pokusy se provádí každé 2 minuty během jednohodinového trvání pokusu (30 pokusů za dobu trvání testu).

Cvičené krasy vykazují spolehlivou základní linii v obranném chování (0 až 3 negativní obranné reakce za dobu trvání pokusu). Alespoň 3 až 4 krasám se ve vhodných časových intervalech předběžného ošetření aplikují sloučeniny v každém dávkovaném množství v aplikovaném rozsahu dávek. Během testu se za účelem kontroly podává krasám pouze samotná nosná látka. Každý týden se změní kontrola za pokus a obráceně.

Každá doba pokusu je rozdělena na 3 po sobě následující 20minutové intervaly (10 pokusů). Počet reakcí se u všech exemplářů sečte při dané dávce v rámci každého časového intervalu.

Počet pokusů, při kterých krasy nevykazují žádnou obrannou reakci (blokování obranného účinku, VB), nebo žádnou reakci s cílem úniku (blokování úniku, FB), se určuje pro ten časový interval, při kterém je při každé dávce dosažen maximální efekt. Toto číslo je procentickým vyjádřením všech pokusů, které jsou provedeny během časového úseku. Dávka vypočtená pro 50% blokádu obranného účinku (VB 50) se získá z regresní křivky udávající poměr hodnot dávky a účinku, která byla stanovena metodou nejmenších čtverců. Nejnižší dávka, která vyvolá 20% blokádu únikové reakce (FB 20) se odečte z diagramu, který udává poměr hodnoty účinku v procentech vůči logaritmu dávky.

Antipsychotické prostředky se liší od jiných druhů účinných látek, které nepříznivě ovlivňují chování krasy při tomto testu, větším rozdílem mezi dávkami, které blokují obrannou reakci, a dávkami, které blokují únikovou reakci. Klinická intenzita účinku antipsychotických účinných látek se známými terapeutickými aplikacemi a vlastnostmi závisí podstatnou měrou na intenzitě jejich účinku při tomto testu. V důsledku toho se mohou sloučeniny vzorce A používat terapeuticky v dávkách, které odpovídají jejich účinku při shora popsaném testu.

Jestliže se jako testované látky použije 3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochloridu, který u myši vykazuje hodnotu LD_{50} například 350 mg/kg p.o., pak lze pozorovat neuroleptickou aktivitu při VB_{50} 0,7 mg/kg p.o. a 0,095 mg/kg s.c., u (-)-enantiomeru shora uvedené sloučeniny pak lze pozorovat neuroleptickou aktivitu při VB_{50} 0,48 mg/kg p.o.

Podobně, když se jako testované látky použije 2,3,6-trimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid, lze pozorovat neuroleptickou aktivitu při VB_{50} 0,48 mg/kg p.o.

Sloučeniny vzorce A a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mají antipsychotické účinky, které jsou kvalitativně podobné účinkům haloperidolu, trifluorperazinu a molindonu, které jsou známy svým terapeutickým použitím a svými vlastnostmi. Tak vykazují sloučeniny vzorce A aktivitu srovnatelnou s účinností a bezpečností známých antipsychotických účinných látek.

Sloučeniny vzorce A a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat ve formě obvyklých farmaceutických přípravků. Tyto přípravky obsahují například vhodné dávkovací jednotky pro orální aplikaci nebo obsahují účinnou látku v rozmezí od 0,05 do 50 mg. Vhodné dávky pro orální aplikaci u teplokrevných zvířat se pohybují v rozmezí od asi 0,001 mg/kg a 1 den a asi 10 mg/kg na 1 den. Pro každé určité teplokrevné zvíře může však specifická dávka kolísat a má se určit podle individuálních

požadavků a odborného posudku osobou provádějící aplikaci sloučeniny vzorce A nebo farmaceuticky použitelné adiční soli nebo osobou dohlížející. Dále kolísá četnost v jaké se každá taková dávkovací forma aplikuje v závislosti na množství přítomného aktivního medikamentu a na požadavcích farmakologické situace.

Za účelem použití se sloučeniny vzorce A a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mísí s běžnými inertními farmaceutickými pomocnými látkami na dávkovací formy, které jsou vhodné pro orální nebo parenterální aplikaci. Takové dávkovací formy zahrnují tablety, suspenze, roztoky apod.

Dále se mohou sloučeniny vzorce A zpracovávat ve formě vhodných tvrdých nebo měkkých kapslí a tímto způsobem se aplikují. Druh inertních pomocných látek, které se používají pro směsi sloučenin vzorce A a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami pro orální a parenterální dávkovací formy je pro odborníka běžně známý. Tyto pomocné materiály jsou představovány buď anorganickými nebo organickými látkami, jako je například voda, želatina, laktóza, škrob, hořečnatá sůl stearové kyseliny, mastek, rostlinné oleje, pryskyřice, polyalkylenglykoly atd.

Dále se mohou do takovýchto směsí přidávat popřípadě konzervační látky, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů apod.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny vzorce A a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami mají asymetrický atom uhlíku, vyskytují se obvykle ve formě racemátu. Rozštěpení těchto racemátů na opticky aktivní isomery se může provádět známými pracovními postupy. Mnohé racemáty se mohou získat ve formě eutektika a potom se dělí. Výhodné je však chemické štěpení. Přitom se z racemické směsi diastereomerů tvoří diastereomerní sůl působením opticky aktivního štěpicího činidla, například působením opticky aktivní kyseliny jako kyseliny (+)-vinné.

Vzniklé diastereomery se mohou dělit frakční krystalizací a mohou se převádět na odpovídající opticky isomerní báze. Tento vynález zahrnuje jak přípravu opticky aktivních isomerů sloučenin vzorce A tak i jejich racemátů.

Dále je na základě možných rozdílných prostorových uspořádání atomů zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu se mohou získat ve více než v jedné možné geometrické isomerní formě. Sloučeniny vzorce A jak jsou zde popsány a jak jsou formulovány v předmětu vynálezu zahrnují všechny takovéto isomerní formy.

Tak se zde uvedenými příklady rozumí jak směsi geometrických isomerů nebo jednotlivé geometrické isomery a v tomto směru není vynález nikterak omezen.

Následující příklady blíže objasňují postup podle vynálezu. Všechny teploty jsou udávány ve stupních Celsia, pokud není uvedeno jinak.

P ř í k l a d 1

Výroba etylesteru N-2-(3,5-dimetoxyfenyl)etylkarbamové kyseliny

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o obsahu 5 litrů, opatřené mechanickým míchadlem a kapací nálevkou se předloží 32,63 g (3,5-dimetoxyfenyl)etylamin-hydrochloridu, 600 ml vody, 600 ml metylenchloridu a 150 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá a chladí se v lázni s ledem, přičemž se během 30 minut přikape 16,28 g etylesteru chlormravenčí kyseliny v 60 ml metylenchloridu. Během přidávání se přidá celkem 150 ml 1N roztoku hydroxidu sodného v 8 dílčích dávkách, aby se hodnota pH udržovala mezi 8 a 9. Po dokončení přidávku se směs míchá 1 hodinu na ledové lázni. Potom se směs přenesse do dělicí nálevky a organická vrstva se oddělí. Vodný roztok se extrahuje 200 ml metylenchloridu a organické roztoky se spojí a promyjí se 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu

sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zfiltrují se. Filtrát se zahustí na rotační odparce na 37,1 g surového etylesteru N-2-(3,5-dimetoxyfenyl)etylkarbamové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

P ř í k l a d 1a

Výroba N-metyl-(3,5-dimetoxyfenyl)etylaminhydrochloridu

Do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o obsahu 3 litrů, která je opatřena mechanickým míchadlem, kapací nálevkou a chladičem, se předloží 180 ml 70% roztoku natriumdihydro-bis-(2-metoxyetoxy)aluminátu a 700 ml absolutního tetrahydrofuranu. Roztok se chladí v lázni s ledem a během 15 minut se přidá roztok 37,1 g surového etylesteru N-2-(3,5-dimetoxyfenyl)etylkarbamové kyseliny ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu. Po přidání se směs zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem a potom se ochladí v lázni s ledem, nadbytečný hydrid se rozloží přikapáním 100 ml 5% roztoku hydroxidu sodného a poté, kdy byla přidána veškerá báze, oddělí se organická vrstva a vodná vrstva se extrahuje 100 ml éteru. Spojené organické extrakty se zahustí na rotační odparce na olej a tento olej se rozpustí ve 300 ml éteru. Eterický roztok se promyje 50 ml vody, 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zfiltruje se. K filtrátu se přidá 70 ml eterického chlorovodíku za účelem vysrážení aminhydrochloridu. Pevná látka se zachytí na Büchnerově nálevce a nechá se vykristalovat ze směsi 180 ml absolutního etanolu a 270 ml éteru. Získá se 28,9 g N-metyl-(3,5-dimetoxyfenyl)etylaminhydrochloridu ve formě bílé, krystalické pevné látky o teplotě tání 160 až 164 °C.

P ř í k l a d 2

Výroba 3,4-dihydro-1H-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolin-hydrochloridu

Na roztok 15,0 g (64,7 mmol) N-metyl-(3,5-dimetoxyfenyl)etylaminhydrochloridu ve 30 ml vody se působí 35 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a poté se provede extrakce metylenchloridem. Spojené extrakty se zahustí na rotační odparce a zbytek se smísí s 65 ml 37% vodného roztoku formaldehydu.

Reakční směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem, zalkalizuje se 15 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se metylenchloridem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, přičemž se získá zahuštěním 15,5 g produktu ve formě oleje. Tento olej se rozpustí ve 100 ml etanolu a k roztoku se přidá etanolický chlorovodík. Potom se přidá 75 ml éteru, přičemž vykristaluje sůl. Získá se 10,15 g 3,4-dihydro-1H-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolin-hydrochloridu (výtěžek 64 %).

P ř í k l a d 3

Výroba 1,2,3,4,4a,7-hexahydro-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolinu a oktahydro-2-metylisochinolin-6,8-dionu

150 ml amoniaku se kondenzuje v baňce obsahující 9,1 g (123 mmol) terc.butanolu a 50 ml dietyléteru. K tomuto roztoku se přidá 3,4-dihydro-1H-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolin-hydrochlorid (1,0 g, 4,1 mmol). Po 2 až 3 minutách míchání se přidá 0,57 g (82 mmol) lithiového drátu, který je rozřezán na malé kousky a to v průběhu 30 minut.

Modrý roztok se míchá 2 1/2 za varu pod zpětným chladičem a potom se přidá 4,5 g pevného chloridu amonného až do zmizení modré barvy. Potom se přidá 100 ml éteru a amoniak se přes noc odpaří. Poté se přidá 100 ml ledové vody a organická fáze se oddělí.

Vodná vrstva se extrahuje etylacetátem a chloroformem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, přičemž se získá 0,58 g (výtěžek 68 %) 1,2,3,4,4a,7-hexahydro-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolinu ve formě žlutého oleje.

1,05 g surového produktu ve 20 ml 70% vodné kyseliny octové se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem a potom se kyselina octová odstraní na rotační odparce. Zbytek se rozpustí ve vodě a vodný roztok se promyje chloroformem. Vodná fáze se zahustí na objem 10 ml a chromatografuje se za použití 2N vodného roztoku pyridinu jako elučního činidla, přičemž se získá 0,11 g oktahydro-2-metylisochinolin-6,8-dionu (výtěžek 11,6 %) ve formě světle žluté pevné látky. Působením chlorovodíku v metanolu se získá hydrochlorid o teplotě tání 193 až 196 °C.

P ř í k l a d 4

Výroba 3-ethyl-2,6-dimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu přes oktahydro-2-metylisochinolin-6,8-dion

0,56 g (2,68 mmol) 1,2,3,4,4a,7-hexahydro-6,8-dimetoxy-2-metylisochinolinu se zahřívá na teplotu 90 až 100 °C v 70% vodném roztoku kyseliny octové (10 ml) za účelem hydrolyzy bis-(enoléteru) na oktahydro-2-metylisochinolin-6,8-dion. K horkému roztoku se přidá 0,6 g (9,25 mmol) práškového zinku a 0,7 g (6,1 mmol) 2-isonitroso-3-pentanonu.

Reakční směs se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem, ochladí se a zfiltruje se, aby se odstranil zinek a octan zinečnatý. Filtrát se zahustí na rotační odparce k suchu a zbytek se rozpustí v metylenchloridu. K roztoku se přidá hydroxid amonný a jednotlivé vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným. Zahuštěním se získá surový produkt. Chromatografováním surového produktu na oxidu hlinitém (aktivita III. stupně) se získá 0,19 g (výtěžek 29 %) 3-ethyl-2,6-dimethyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu ve formě bílé pevné látky.

P ř í k l a d 5

Výroba 2,6-dimethyl-3-isopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]-isochinolin-4-onu

Roztok asi 12,5 mmol surového oktahydro-2-metylisochinolin-6,8-dionu a 2,4 g (18 mmol) 2-isonitroso-4-methyl-3-pentanonu ve 40 ml 70% vodné octové kyseliny se pomalu zahřívá spolu s 2,6 g (40 mmol) práškového zinku k varu pod zpětným chladičem. Po 1 hodině se reakční směs mírně ochladí a přidá se dalších 0,4 g isonitrosoketonu a 1,0 g zinku. Reakční směs se potom míchá 1 1/2 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Potom se směs ochladí a zfiltruje se. Filtrát se zahustí ve vakuu při 50 °C/2 670 Pa za vzniku žlutého oleje. Tento olej se zředí 50 ml vody a zalkalizuje se hydroxidem amonným na pH 8 až 9.

Získaná směs se extrahuje chloroformem a extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Získá se 2,6 g surového produktu (zahuštěním). Získaný produkt se chromatografuje na 100 g silikagelu (suchý sloupec) za použití organické fáze směsi vyrobené dosažením rovnovážného stavu mezi 90 objemovými díly chloroformu, 30 objemovými díly metanolu, 10 objemovými díly vody a 6 objemovými díly octové kyseliny, jako elučního činidla. Frakce eluátu, které obsahují žádaný produkt, se odpaří, odparek se zředí vodou, zalkalizuje se hydroxidem amonným (na pH 8 až 9) a provede se extrakce chloroformem.

Extrakty se vysuší síranem sodným a odpařením se získá 1,0 g pevného produktu, který se dvakrát překrystaluje z etylacetátu, přičemž se získá 470 mg čistého 2,6-dimetyl-3-isopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu ve formě krystalické pevné látky. Teplota tání 244 až 247 °C.

P ř í k l a d 6

Výroba 3,6-dimetyl-2-(2-propenyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo [2,3-g]isochinolin-4-onu

Podobným způsobem jako je popsán v příkladu 5 se z isonitroso-5-hexen-2-onu a 2-metyloktahydroisochinolin-6,8-dionu získá 3,6-dimetyl-2-(2-propenyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on o teplotě tání 221 až 223 °C.

P ř í k l a d 7

Výroba 3-cyklopropyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]-isochinolin-4-onu

Podobným způsobem jako je popsán v příkladu 5 se z cyklopropyl-2-isonitroso-1-propanonu a 2-metyloktahydroisochinolin-6,8-dionu získá 3-cyklopropyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on o teplotě tání 258 až 259 °C.

P ř í k l a d 8

Výroba 2-benzyl-3,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]-isochinolin-4-onu

Podobným způsobem jako je popsán v příkladu 5 se z 3-isonitroso-4-fenyl-2-butanonu a 2-metyloktahydroisochinolin-6,8-dionu získá 2-benzyl-3,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on o teplotě tání 234 až 235 °C.

P ř í k l a d 9

Výroba 6-metyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu

Podobným způsobem jako je popsán v příkladu 5 s výjimkou, že se nepoužije zinku, se z dimetylacetalu aminoacetaldehydu a 2-metyloktahydroisochinolin-6,8-dionu vyrobí 6-metyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on. Teplota tání 208 až 210 °C.

P ř í k l a d 10

Štěpení racemického 3-ethyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a,trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu

1,20 g racemické volné báze se rozpustí v metanolu a k získanému roztoku se přidá 0,74 g d-(+)-vinné kyseliny rozpuštěné v metanolu. Roztok se zahustí a zbytek se dvakrát překrystaluje z metanolu. Krystalický d-(+)-tartrát se za účelem uvolnění volné báze smísí s hydroxidem amonným a na volnou bázi se potom působí bezvodým eterickým chlorovodíkem, přičemž se získá hydrochlorid. Po dvojnásobném překrystalování z etanolu a po vysušení při 80 °C/0,67 Pa se získá 0,15 g (-)-enantiomeru ve formě bílé krystalické pevné látky. Teplota tání 240 až 245 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = -120,78^\circ \quad (c = 0,81 \%, \text{voda})$$

Analýza pro: $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno: 62,70 % C 8,24 % H 9,75 % N;
nalezeno: 62,44 % C 8,33 % H 9,67 % N.

K matečným loughům z krystalizace d-(+)-tartrátu se přidá hydroxid amonný za účelem uvolnění volné báze, na kterou se pak působí roztokem L-(-)-vinné kyseliny (0,46 g) v metanolu. Roztok se zahustí a dvakrát se překrystaluje z metanolu, převede se, jak popsáno shora, na volnou bázi a hydrochlorid, přičemž se získá 0,10 g (+)-enantiomeru ve formě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 240 až 244 °C.

$$\text{Optická otáčivost: } [\alpha]_D^{25} = +121,38^\circ \quad (c = 0,44 \%, \text{voda}).$$

Analýza pro: $C_{15}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno: 62,70 % C 8,24 % H 9,75 % N;
nalezeno: 63,02 % C 8,20 % H 9,88 % N.

Následující příklady blíže objasňují složení a přípravu farmaceutických přípravků, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu vzorce A vyráběnou postupem podle vynálezu:

P ř í k l a d 11

Příprava kapslí

Složení	mg/kapsle		
	0,5	5,0	10,0
3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9- -oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo - [2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid	0,5	5,0	10,0
laktóza	183,5	179,0	218,0
škrob	30,0	30,0	50,0
mastek	5,0	5,0	10,0
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1,0	1,0	2,0
celková hmotnost	220 mg	220 mg	290 mg

Pracovní postup:

Aktivní složka, laktóza a škrob se smísí ve vhodném mísiči. Potom se směs rozemele ve vhodném mlýnu. Nakonec se přidá mastek a hořečnatá sůl stearové kyseliny a tato směs se plní pomocí stroje do kapslí.

P ř í k l a d 12

Příprava tablet přímým slisováním

Složení	mg/tableta		
	0,5	5,0	10,0
3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9- -oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo - [2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid	0,5	5,0	10,0

Pokračování

Složení	mg/tableta		
	0,5	5,0	10,0
laktóza	85,5	81,0	103,0
mikrokryсталická celulóza (Avicel)	30,0	30,0	45,0
modifikovaný škrob	7,5	7,5	10,0
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1,5	1,5	2,0
celková hmotnost	125 mg	125 mg	170 mg

Pracovní postup:

Aktivní složka, laktóza, mikrokryсталická celulóza (Avicel) a modifikovaný škrob se během 10 až 15 minut smísí ve vhodném mísiči. Potom se přimísí hořečnatá sůl stearové kyseliny a směs se dále míchá 4 minuty. Potom se ze směsi na vhodném lisu lisují tablety.

P ř í k l a d 13

Příprava tablet (granulací za mokra)

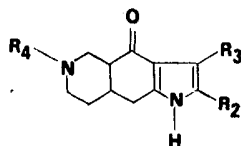
Složení	mg/tableta		
	0,5	5,0	10,0
3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-on-hydrochlorid	0,5	5,0	10,0
laktóza	103,5	99,0	148,0
modifikovaný škrob	10,0	10,0	20,0
předem želatinovaný škrob	10,0	10,0	20,0
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1,0	1,0	2,0
celková hmotnost	125 mg	125 mg	200 mg

Pracovní postup:

Aktivní složka, laktóza, modifikovaný a předem želatinovaný škrob se smísí ve vhodném mísiči a směs se granuluje za použití vody. Potom se granulát vysuší a rozemele. Nakonec se přimísí hořečnatá sůl stearové kyseliny a směs se na vhodném lisu slisuje do tablet.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolinů obecného vzorce A



(A)

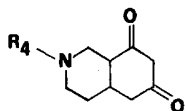
v němž

R_2 a R_3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

optických a geometrických isomerů těchto sloučenin jakož i farmaceuticky použitelných adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím,

že se na sloučeninu obecného vzorce XII

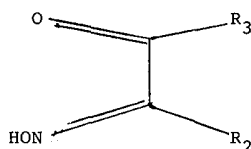


(XII),

v němž

R_4 má shora uvedený význam,

působí sloučeninou obecného vzorce VII



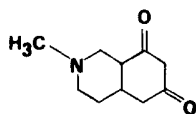
(VII),

v němž

R_2 a R_3 mají shora uvedený význam,

v přítomnosti redukčního činidla, získaná směs cis- a trans-isomerů se popřípadě isomerisuje na konečný poměr, ve kterém je v převážné míře zastoupen trans-isomer, nebo/a ze získané směsi se popřípadě oddělí trans-isomer, nebo/a získaná racemická směs se popřípadě rozštěpí na optické antipódy nebo/a získaná sloučenina nebo farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě oktahydro-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolinů obecného vzorce A, v němž R_2 a R_3 mají významy uvedené v bodě 1 a R_4 znamená metylovou skupinu, optických a geometrických isomerů těchto sloučenin jakož i farmaceuticky použitelných adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu vzorce XII



(XII')

působí sloučeninou obecného vzorce VII, v němž R_2 a R_3 mají význam uvedený v bodě 1, v přítomnosti zinku, získaná směs cis- a trans-isomerů se popřípadě isomerisuje na konečný poměr, ve kterém je v převážné míře zastoupen trans-isomer, nebo/a ze získané směsi se popřípadě oddělí trans-isomer, nebo/a získaná racemická směs se popřípadě rozštěpí na optické antipódy nebo/a získaná sloučenina nebo farmaceuticky nepoužitelná adiční sůl s kyselinou se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 2 k výrobě 3-etyl-2,6-dimetyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oktahydro-
-4a,8a-trans-1H-pyrrolo[2,3-g]isochinolin-4-onu, vyznačující se tím, že se na oktahydro-
-2-metylisochinolin-6,8-dion působí v přítomnosti zinku 2-isonitroso-3-pentanonem.