



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

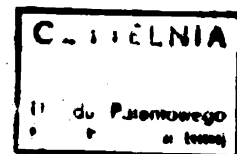
Zgłoszono: 13.10.79 (P. 218932)

Pierwszeństwo: 13.10.78 dla zastrz. 3 Stany
Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.80

Opis patentowy opublikowano: 10.09.1984

Int. Cl.³ C07D 487/04



Twórca wynalazku: _____

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R₂ i R₃ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylo-
5 we, acylo-
we, arylo-
we lub aralkilowe, a R₄ oznacza rodnik alkilowy, alkoksyal-
kilowy lub alkilocyklo-
alkilowy, oraz optycznych i geometrycznych izome-
rów tych związków i ich farmakologicznie dopu-
szczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Stosowane tu określenie „rodnik alkilowy” ozna-
cza korzystnie niższy rodnik alkilowy, to jest
nasycony rodnik węglowodorowy o 1—7 atomach
węgla, mający łańcuch prosty lub rozgałęziony,
np. rodnik metylo-
15 wy, etylo-
wy, propylo-
wy, izopropylo-
wy, butylo-
wy, III-rzęd. butylo-
wy, neopentylo-
wy, pentylo-
wy, heptylo-
wy itp. Określenie „rod-
nik alkoksylowy” oznacza korzystnie niższy rodnik
alkoksylowy, to jest rodnik eteru alkilowego, w
którym niższy rodnik alkilowy jest taki jak opi-
sano wyżej, np. rodnik metoksylowy, etoksylowy,
propoksylowy, pentoksylowy itp. Określenie „rod-
nik alkenylo-
20 wy” korzystnie oznacza niższy rodnik
alkenylo-
wy, to jest nienasycony rodnik węglowo-
dorowy o 2—7 atomach węgla, mający łańcuch
prosty lub rozgałęziony, np. rodnik winylo-
wy, alli-
25 lowy itp.

Określenie „atom chlorowca” oznacza atom bro-
mu, chloru, fluoru i jodu. Określenie „rodnik ary-
30

2

lowy” oznacza rodnik fenylo-
wy albo rodnik fenylo-
wy mający jeden lub większą liczbę podstawni-
ków, takich jak chlorowce, rodnik trójfluorome-
tylo-
5 wy, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki al-
koksylo-
we, grupa nitrowa, grupa aminowa, niższe
grupy alkiloaminowe i niższe grupy dwualkilo-
aminowe. Określenie „rodnik aralkilowy” korzystnie
rodnik benzylo-
wy i rodniki podobne. Określenie
„rodnik acylo-
10 wy” oznacza rodnik alkanoilowy po-
chodzący od alifatycznego kwasu karboksylo-
wego o 1—7 atomach węgla, taki jak rodnik formylo-
wy, acetylo-
wy, propionylo-
wy itp., albo rodnik aroilowy
pochodzący od aromatycznego kwasu karboksylo-
wego, taki jak rodnik benzoilowy itp. Określenie
„rodnik cykloalkilowy” oznacza rodnik cykloalki-
lowy o 3—6 atomach węgla, to jest rodnik cyklo-
propylo-
15 wy, cyklobutylo-
wy, cyklopentylo-
wy i cyklo-
loheksylo-
wy lub rodnik dwucykloalkilowy, taki jak
rodnik bornylo-
20 wy albo rodnik trójcykloalkilowy,
taki jak adamantylo-
wy.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są te, w
których R₂ i R₃ oznaczają rodniki alkilowe, a R₄
oznacza rodnik alkilowy, lub alkoksyal-
kilowy.

Najkorzystniejszymi związkami o wzorze 1 są:
3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodo-
ro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-a]izochinolinon-4,
1-/3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowo-
doro-4a,
30 8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

chlorowodorek /-/-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4.0,25H₂O,

2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

chlorowodorek 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4,

2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a,-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4, oraz dwuwodzion chlorowodoru 2,6-dwumetylo-3-etylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4

Przykładami związków o wzorze 1 są:

3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

(+)-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4, chlorowodorek (+)-3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4.0,25H₂O.

chlorowodorek 3,6-dwumetylo-2-/2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4,

3,6-dwumetylo-2-/2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2,6-dwumetylo-3-butyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylometylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylometylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4.0,2 H₂O.

2,6-dwumetylo-3-cyklopropylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2-benzyl-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3,6-dwumetylo-2-/2-prpenylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2,6-dwumetylo-3-/2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3,6-dwuetylo-2-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2-metylo-3-etylo-6-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2-metylo-3-etylo-6-butyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2-metylo-3-etylo-6-pentylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

6-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2,6-dwumetylo-3-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3-etylo-2-metylo-6-/2-metylopropylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3-etylo-2-metylo-6-cyklobutylometylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3-etylo-2-metylo-6-heksylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

3-etylo-2-metylo-6-heptylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2,6-dwumetylo-3-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a,-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4,

2,6-dwumetylo-3-etylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-cis-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4, oraz 2-acetylo-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4.

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

Według wynalazku związki o wzorze 1, ich optyczne i geometryczne izomery i farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, traktuje się aldehydem mrówkowym i ewentualnie izomeruje się mieszaninę otrzymanych izomerów cis i trans tak, aby końcowy produkt zawierał głównie izomer trans i/lub ewentualnie wyosobnia się z otrzymanej mieszaniny izomer trans i/lub ewentualnie rozdziela się otrzymaną mieszaninę racemiczną na optyczne antypody i/lub ewentualnie przeprowadza się otrzymany związek lub otrzymaną farmakologicznie niedopuszczalną sól addycyjną z kwasem w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną tego związku z kwasem.

Poniżej opisano bardziej szczegółowo wytwarzanie związków o wyżej opisanym wzorze 1, ich optycznych i geometrycznych izomerów i farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, jak również produktów pośrednich w oparciu o schemat 1, w którym R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie wyżej podane.

Zgodnie ze schematem 1, związki o wzorze 4, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy, wytwarza się przez reakcję pierwszorzędowej aminy o wzorze 14 z chloromrówczanem etylu i redukcją otrzymanego uretanu o wzorze 3 wodorkiem litowo-glinowym, przy czym otrzymuje się N-metyloaminę o wzorze 4. Ogólnie biorąc, związki o wzorze 4 można wytwarzać przez reducyjne alkilowanie związków o wzorze 14 za pomocą odpowiedniego aldehydu, np. aldehydu octowego itp. i cyjanoborowodoru sodowego w znanych warunkach (np. R. F. Borch. J. Am. Chem. Soc., 93, 2897(1971)).

Przez redukcję aminy o wzorze 4 metodą Birch'a za pomocą litu w amoniaku zawierającym III-rzęd. butanol otrzymuje się dwuwodoroaminę o wzorze 5. Można też stosować inne modyfikacje redukcji Birch'a. Tak np. aminę o wzorze 4 można poddawać reakcji z metalem alkalicznym, takim jak sód, lit, potas lub cez, w amoniaku lub aminie, takiej jak metyloamina lub etyloamina, w obecności niższego alkanolu, takiego jak etanol, butanol lub III-rzęd. butanol. Reakcję zwykle prowadzi się w temperaturze wrzenia użytego rozpuszczalnika lub w niższej, np. -78°C do 15°C. Jeżeli stosuje się amoniak, to reakcję prowadzi się w stanie wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Ewentualnie można też stosować dodatek innych rozpuszczalników, takich jak eter dwuetylowy lub czterowodorofuran.

Hydrolizę dwuwodoroaminy o wzorze 5 prowadzi się łatwo stosując zwykle metody hydrolizy enol-eterów, np. za pomocą kwasu w środowisku wodnym, np. kwasu solnego, bromowodorowego, mrówkowego, octowego, p-toluenosulfonowego i nadchlorowego.

Kwasy te można stosować w postaci wodnych roztworów lub w mieszanych rozpuszczalnikach. Na 1 mol dwuwodoroaminy trzeba stosować co najmniej 2 równoważniki wody i więcej niż 1 równoważnik kwasu.

Przykładami rozpuszczalników, które można stosować, są: czterowodorofuran, benzen, eter dwuetylowy, aceton, toluen, dioksan i acetonitryl. Na przykład drogą hydrolizy dwuwodoroaminy o wzorze 5, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy, za pomocą 2n kwasu solnego w temperaturze pokojowej lub wyższej, albo za pomocą wodnego roztworu kwasu octowego w temperaturze od 40°C do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, otrzymuje się dwuketon o wzorze 6, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy.

Dwuketon o wzorze 6 poddaje się kondensacji metodą Knorr'a, otrzymując dwuwodoroindolonoetyloaminę o wzorze 2. Kondensacja Knorr'a jest znaną metodą wytwarzania piroli, przy czym można stosować różne znane odmiany tej metody [patrz przykładowe warunki, J. M. Patterson, Synthesis, 281 (1976) i podane tam referencje]. Na przykład uważa się, że reakcja izonitrozoketonu o wzorze 7 w obecności środka redukującego, np. cynku w wodnym roztworze kwasu octowego lub kwasu solnego, przebiega z wytwarzaniem związku aminokarbonylowego, o wzorze 8 jako produktu pośredniego, który następnie kondensuje się z dwuketonem o wzorze 6, dając jako produkt dwuwodoroindolonoetyloaminę o wzorze 2.

Kondensację można też prowadzić ze związkiem aminokarbonylowym o wzorze 2 lub jego prekursorem, takim jak chlorowoderek aminoketonu albo acetalowa pochodna aminoketonu lub aminoaldehydu. Korzystnie stosuje się prekursor aminoketonu lub aminoaldehydu, gdyż takie związki są odporne na samokondensację. Najlepiej jest wytwarzać je in situ, gdyż wówczas składnik aminokarbonylowy uwalnia się w obecności dwuketonu o wzorze 6. Składnik aminokarbonylowy niezwłocznie reaguje i wytwarza się dwuwodoroindolonoetyloamina o wzorze 2.

Nie jest konieczne wyosobnianie dwuketonu o wzorze 6 przed przeprowadzeniem kondensacji Knorr'a, gdyż warunki prowadzenia reakcji są dostateczne do przeprowadzenia hydrolizy dwuwodoroaminy o wzorze 5 z wytworzeniem dwuketonu o wzorze 6. Kondensację Knorr'a najkorzystniej prowadzi się przy wartości pH od około 2 do 6. Przy wartości pH znacznie wyższej niż 6 powstają znaczne straty wydajności na skutek wytwarzania produktów samokondensacji związku aminokarbonylowego o wzorze 8.

Korzystnie izonitrozoketon o wzorze 7 i pył cynkowy w wodnym roztworze kwasu octowego kondensuje się z dwuketonem o wzorze 6, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy, otrzymując dwuwo-

doroindolonoetyloaminę o wzorze 2, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy.

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

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

- 2-izonitrozopentanon-3,
- jednooksym butanodionu-2,3,
- 2-izonitrozo-4-metylopentanon-3,
- 2-izonitrozoheksanon-3,
- 2-izonitroheptanon-3,
- 3-izonitrozo-4-metylopentanon-2,
- 2-izonitrozo-1-cyklopropylopropanon-1,
- 3-izonitrozoheksan-5-on-2,
- cyklopropylo-2-izonitrozopropanon-1 i
- 3-izonitrozo-4-fenylbutanon-2.

Przykładami związków aminokarbonylowych nadających się do kondensacji Knorr'a są: dwumetyloacetal aldehydu aminoocetowego chlorowoderek 2-aminopentanonu-3.

Aminę o wzorze 2 przeprowadza się w związek o wzorze 1 drogą wewnątrzcząsteczkowej reakcji Mannicha. Reakcję tę zwykle prowadzi się stosując jako produkty wyjściowe keton i sól dwualkiloaminy, np. chlorowoderek dwumetyloaminy i aldehyd mrówkowy (np. w postaci wodnego roztworu, jako paraformaldehydu lub jako trioksan) w rozpuszczalniku alkoholowym, takim jak etanol, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną.

W wariantcie tu opisanym addycyjną sól dwuwodoroindolonoetyloaminy o wzorze 2 z kwasem poddaje się reakcji z aldehydem mrówkowym dodawanym w postaci paraformaldehydu, trioksanu lub uwodnionego aldehydu mrówkowego w rozpuszczalniku. Na przykład hydroksyloowy rozpuszczalnik o wysokiej temperaturze wrzenia, taki jak alkohol amyloowy, oktanol, glikol etylenowy lub eter jednoetylowy glikolu dwuetylowego, polarny aprotyczny rozpuszczalnik o wysokiej temperaturze wrzenia, taki jak dwumetyloformamid, N-metylopirolidon lub eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, albo polarny rozpuszczalnik o niższej temperaturze wrzenia, taki jak etanol, butanol lub propanol-2 pod ciśnieniem lub też aprotyczny rozpuszczalnik o niższej temperaturze wrzenia ale pod ciśnieniem, taki jak dioksan lub czterowodorofuran można stosować w temperaturze od około 135°C do około 200°C, otrzymując pirolo[2,3-g]-izochinolinony o wzorze 1.

W wyniku tej reakcji, zwłaszcza gdy prowadzi się ją w temperaturze poniżej 150°C, otrzymuje się mieszaninę izomerów cis i trans, to jest, np. gdy R₄ oznacza rodnik metylowy, otrzymuje się związki o wzorach 1'a i 1''a. Dłuższe ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej lub oddzielne ogrzewanie mieszaniny chlorowodorków związków o wzorach

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

Korzystna jest reakcja chlorowodoru dwuwodoroidolonoetyloaminy o wzorze 2, w którym R₄ oznacza rodnik metylowy, z paraformaldehydem w oktanolu w temperaturze 180°C w ciągu 2 godzin, gdyż w wyniku tej reakcji wyosobniony produkt stanowi prawie wyłącznie izomer trans o wzorze 1'a.

W reakcjach przedstawionych za pomocą schematu 1, otrzymuje się zarówno izomery trans o wzorze 1', w którym R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, jak i izomery cis o wzorze 1'', w którym R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, będące izomerami związków o wzorze 1, przy czym głównie otrzymuje się izomery trans. Czysty izomer trans można oddzielać metodą chromatografii lub przez krystalizację. Poza tym mieszaninę można izomerować w sposób opisany w odniesieniu do izomerizacji izomerów trans i cis oksozwiązków o wzorach 1'a i 1''a.

Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami i tak też mogą tworzyć farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, np. z kwasami chlorowodorowymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy lub jodowodorowy i z innymi kwasami mineralnymi, takimi jak kwas siarkowy, azotowy, fosforowy itp., z kwasami alkilosulfonowymi lub monoarylosulfonowymi, takimi jak kwas etanosulfonowy, toluenosulfonowy, benzenosulfonowy itp. i z innymi kwasami organicznymi, takimi jak kwas octowy, winowy, maleinowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy, askorbinowy itp.

Niedopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne związków o wzorze 1 można przeprowadzać w addycyjne sole z kwasami dopuszczalne farmakologicznie, stosując znane reakcje podwójnej wymiany, w celu zastąpienia anionu farmakologicznie niedopuszczalnego anionem dopuszczalnym. Można też zubożnić farmakologicznie niedopuszczalną sól addycyjną z kwasem i otrzymaną wolną zasadę poddawać reakcji, w wyniku której otrzymuje się farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem. Sole addycyjne z kwasami mogą też występować w postaci wodnianów.

Związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole wykazują działanie neuroleptyczne, ale ważną ich cechą jest brak działania powodującego spadek ciśnienia, przy czym wykazują tylko słabe działanie kateleptyczne. Dzięki temu, związki o wzorze 1 są użyteczne jako środki przeciwko psychozie, np. przy leczeniu wczesnego otępienia.

Właściwości związków o wzorze 1, dzięki którym nadają się one jako środki przeciwko psychozie, można wykazać znanymi metodami na zwierzętach ciepłokrwistych.

Jedną z tych metod na przykład polega na tym, że przyuczone szczury umieszcza się w doświadczalnych komorach wyposażonych w reagującą dźwignię, podłogę z siatki stalowej do dawania wstrząsu elektrycznego i głośnik do nadawania bodźców słuchowych.

W każdej z prób stosuje się trwający 15 sekund sygnał ostrzegawczy (bodziec uwarunkowany), kontynuuje go w ciągu dalszych 15 sekund wraz z wstrząsem elektrycznym (bodziec nieuwarunkowany, 1,0 mA, 350V, prąd stały).

Szczury mogą zakończyć próbę w każdej chwili przez naciśnięcie dźwigni reagującej. Naciśnięcie dźwigni w ciągu pierwszych 15 sekund trwania sygnału ostrzegawczego przerywa próbę przed wywołaniem wstrząsu elektrycznego i jest uważane za reakcję szczura w celu uniknięcia tego wstrząsu, zaś naciśnięcie dźwigni w czasie trwania wstrząsu elektrycznego oznacza reakcję zmierzającą do ucieczki od tego wstrząsu. Próby prowadzi się co 2 minuty w ciągu 1 godziny (30 testów w czasie jednego cyklu prób).

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

Środki przeciwko psychozie można odróżnić od leków innych typów, które wpływają na zachowanie się szczurów w wyżej opisanej metodzie badania, a mianowicie jest większa różnica pomiędzy wielkością dawki tych środków potrzebnej do wywołania reakcji unikania i reakcji przerywania wstrząsu.

Kliniczna siła działania tych środków przeciwko psychozie stosowanych w sposób znany w lecznictwie i ich właściwości są w charakterystyczny sposób silnie związane z ich siłą działania w opisanych wyżej próbach, toteż związki o wzorze 1 można stosować w lecznictwie w dawkach odpowiadających sile działania oznaczonej tą metodą.

Jeżeli jako substancję badaną stosuje się 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,

8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinon-4 wykazujący wartość LD₅₀ wynoszącą, np. 350 mg/kg przy doustnym podawaniu go myszom, wówczas jego działanie neuroleptyczne obserwuje się przy AB₅₀ wynoszącej 0,7 mg/kg przy podawaniu doustnym i 0,095 mg/kg przy podawaniu podskórnym. W przypadku /-/-enancjoneru tego związku obserwuje się działanie neuroleptyczne przy dawce AB₅₀ wynoszącej 0,48 mg/kg przy podawaniu doustnym.

Podobnie też, jeżeli jako badaną substancję stosuje się chlorowodurek 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a, 8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolinonu-4, to neuroleptyczną aktywność obserwuje się przy dawce AB₅₀ wynoszącej 0,48 mg/kg przy podawaniu doustnym.

Poniżej zestawione są wyniki badań nowych związków w porównaniu ze znanym związkiem neuroleptycznym Chlorpromazyn. Z doświadczenia tego wynika, że nowe związki wyraźnie przewyższają znane środki neuroleptyczne.

Związek	AB ₅₀ w mg/kg per os
związek o wzorze 9 — postać (-)	0,48
związek o wzorze 10	0,47
związek o wzorze 9 — racemat	0,73
związek o wzorze 11	0,78
związek o wzorze 12	1,64
związek o wzorze 13 (znany)	5,6

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

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

Do opisanych wyżej celów związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyj-

ne z kwasami stosuje się w postaci preparatów zawierających również znane, obojętne dodatki stosowane w preparatach farmakologicznych i odpowiednich do podawania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty takie mają postać tabletek, zawieszin, roztworów itp. Można też związki o wzorze 1 wprowadzać do miękkich lub twardych kapsulek i stosować w tej postaci.

Jako obojętne dodatki przy wytwarzaniu preparatów zawierających związki o wzorze A lub ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami stosuje się substancje znane fachowcom i w wielkościach, które będą jasne dla fachowców. Dodatki takie mogą być substancjami nieorganicznymi lub organicznymi i obejmują one np. wodę, żelatynę, laktozę, skrobię, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, żywice naturalne, poliglikole alkilenowe itp. W razie potrzeby do preparatów można też wprowadzać substancje konserwujące, stabilizatory, substancje zwilżające, emulgatory, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne, substancje buforowe itp.

Ponieważ związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają asymetryczny atom węgla, przeto zwykle otrzymuje się je w postaci racemicznych mieszanin. Rozdzielanie takich racematów na optycznie czynne izomery można prowadzić znanymi sposobami. Niektóre racemiczne mieszaniny można strącać jako eutektyki i następnie rozdzielać, ale korzystnie jest rozdzielać na drodze chemicznej. Na tej drodze, za pomocą optycznie czynnego środka rozdzielającego z racemicznej mieszaniny wytwarza się diastereoizomery, np. stosując optycznie czynny kwas, taki jak kwas (+)—winowy, wytwarza się diastereoizomeryczną sól.

Wytworzone diastereoizomery rozdziela się za pomocą frakcjonowanej krystalizacji i można je przeprowadzać w odpowiadającą im zasadę, będącą izomerem optycznym. Zgodnie z tym, wynalazek obejmuje również optycznie czynne izomery związków o wzorze 1 oraz ich racematy.

Poza tym na skutek możliwości różnego rozmieszczenia przestrzennego atomów, można wytwarzać związki według wynalazku w więcej niż jednej postaci izomerów geometrycznych. Związki o wzorze 1 wytwarzane zgodnie z wynalazkiem obejmują wszystkie te rodzaje postaci izomerycznych.

Zgodnie z tym należy rozumieć, że podane niżej przykłady stanowią ilustrację określonych mieszanin geometrycznych izomerów lub pojedynczych izomerów geometrycznych i nie stanowią ograniczenia zakresu wynalazku.

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

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

Do 5-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i wkraplacz wprowadza się 32,63 g chlorowodoru /3,5-dwumetoksyfenylo/-etyloaminy, 600 ml wody, 600 ml dwuchlorometanu i 150 ml ln roztworu wodorotlenku sodowego. Do mieszaniny mieszając i chł-

dząc w kąpeli lodowej wkrapla się 16,28 g chlorowodorku etylu w 60 ml dwuchlorometanu w ciągu 30 minut.

W ciągu dodawania wprowadza się 150 ml ln roztworu wodorotlenku sodu w 8 porcjach w celu utrzymania wartości pH pomiędzy 8 a 9. Po zakończeniu dodawania mieszaninę miesza się w kąpeli lodowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę przenosi się następnie do rozdzielacza i oddziela fazę organiczną. Wodny roztwór ekstrahuje się 200 ml dwuchlorometanu i roztwory organiczne łączy się i przemywa 100 ml wody i 100 ml solanki, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i sączy. Przesącz zateża się na wyparce rotacyjnej, otrzymując 37,1 g surowego estru etylowego kwasu N-2-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etylo-karbaminowego w postaci bezbarwnego oleju.

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

Do 3-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej wyposażonej w mieszadło mechaniczne, wkraplacz i chłodnicę wprowadza się 180 ml 70% roztworu dwuwodoro-bis-/2-metoksyetoksy/-glinianu sodu i 700 ml suchego czterowodorofuranu. Mieszaninę chłodzi się w kąpeli lodowej i dodaje w ciągu 15 minut roztwór 37,1 g surowego estru etylowego kwasu N-2-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etylo-karbaminowego w 100 ml suchego czterowodorofuranu. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym chłodzi w kąpeli lodowej. Nadmiar wodoru rozkłada się przez wkraplanie 100 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu.

Po zakończeniu dodawania zasady warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje 100 ml eteru. Połączone roztwory organiczne zateża się na wyparce rotacyjnej, uzyskując olej, który rozpuszcza się w 300 ml eteru. Roztwór eterowy przemywa się 50 ml wody, 50 ml solanki, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i sączy. Do przesączu dodaje się 70 ml eterowego roztworu chlorowodoru, przy czym wytrąca się chlorowodorek aminy. Substancję stałą zbiera się na sączku Buchnera i krystalizuje z 180 ml absolutnego etanolu i 270 ml eteru, otrzymując 28,9 g chlorowodoru N-metylo-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etyloaminy w postaci białego krystalicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 160–164°.

Przykład II. N-metylo-1,5-dwumetoksykloheksa-1,4-dieno-3-etyloamina

185,2 g chlorowodoru N-metylo-/3,5-dwumetoksyfenilo/-etyloaminy rozpuszcza się w 1600 ml wody i roztwór alkalizuje się 160 ml wodorotlenku amonu. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 1000 ml dwuchlorometanu, a połączone ekstrakty przemywa się 1000 ml solanki i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Rozpuszczalnik odparowuje się na wyparce rotacyjnej w temperaturze 35–40°, otrzymując 156,0 g wolnej zasady.

W 12-litrowej kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne i dwie chłodnice na suchy lód, jedna z otworem wlotowym na gaz, a druga z rurką osuszającą zawierającą wapno sodowane, kondensuje się 4,0 litry bezwodnego amoniaku. Do amoniaku dodaje się w ciągu 15 minut roztwór

156,0 g wolnej zasady w 400 ml III-rzęd. butanolu i 400 ml bezwodnego eteru. Do mieszanego roztworu dodaje się w ciągu 50 minut w sumie 33,6 g drutu litowego w odcinkach około 5 cm. Dodatkową porcję dodaje się tak, że wprowadza się drut w odcinkach około 12,5 cm na minutę.

Po wprowadzeniu całego litu błękitną mieszaninę miesza się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się 2,8 litra bezwodnego eteru w celu rozcieńczenia mieszaniny, rurkę suszącą usuwa się, aby wodór mógł ująć i wprowadza się powoli w sumie 280 g sproszkowanego chlorku amonu w ciągu 30 minut aż do zaniku błękitnej barwy. Chłodnicę na suchy lód usuwa się, a mieszaninę miesza się i pozostawia przez noc do ulotnienia amoniaku.

Do pozostałości dodaje się 2,8 litra wody z lodem. Mieszaninę przenosi się do rozdzielacza, przemywa 800 ml eteru i rozdziela warstwy. Fazę wodną ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 1,5 litra dwuchlorometanu, a ekstrakty łączy się, przemywa 1 litrem solanki i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. W wyniku odparowania rozpuszczalnika na wyparce rotacyjnej w temperaturze 40° i ogrzewania w temperaturze 40°/1,0 mm w ciągu 1,5 godziny uzyskuje się 150,7 g surowego produktu w postaci żółtego oleju. Surowy olej destyluje się przez kolumnę Goodloe o długości około 30 cm, stosując kąpiel o temperaturze 150° i zbiera następujące frakcje:

Frakcja	Temperatura wrzenia	Ciężar	Stopień czystości
1	40–80°/0,45 mm 80–85°/0,45-0,15	7,9 g	4,6%
2	mm	6,2 g	50%
3	85–86°/0,15 mm	21,2 g	92%
4	86–87°/0,15 mm	99,4 g	100%

Z połączonych frakcji 3 i 4 otrzymuje się 120,6 g N-metylo-1,5-dwumetoksykloheksa-1,4-dieno-3-etyloaminy w postaci bezbarwnego oleju.

Przykład III. 6-[2-/N-metyloamino/-etylo]-2-metylo-3-etylo-6,7-dwuwodoro-/5H-/4/1H,5H/-indolon

Do 1-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej wyposażonej w mieszadło mechaniczne i chłodnicę wprowadza się roztwór 60,0 g destylowanej N-metylo-1,5-dwumetoksykloheksa-1,4-dieno-3-etyloaminy w 700 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut i dodaje 59,5 g pyłu cynkowego w 5 porcjach w ciągu 10 minut, po czym mieszaninę ponownie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Do ogrzewanego roztworu dodaje się w ciągu 1 godziny roztwór 42,1 g 2-izonitrozo-3-pentanonu w 175 ml 70% wodnego roztworu kwasu octowego. Po zakończeniu dodawania mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin i chłodzi do temperatury pokojowej. Osad octanu cynku usuwa się drogą sączenia, a placek filtracyjny przemywa się 500 ml dwuchlorometanu. Przesącz zateża się

na wyparce rotacyjnej, a pozostałość ogrzewa się w temperaturze 100°/1,0 mm w ciągu 30 minut w celu usunięcia resztek kwasu octowego.

Pozostałość rozpuszcza się w 500 ml wody, a roztwór ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 150 ml dwuchlorometanu. Ekstrakty dwuchlorometanowe odrzuca się, a fazę wodną alkalizuje do wartości pH=8-9 za pomocą 165 ml wodorotlenku amonu i dodaje 500 ml solanki. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie porcjami po 200 ml dwuchlorometanu, a połączone ekstrakty przemywa się 100 ml solanki i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu.

W wyniku odparowania rozpuszczalnika uzyskuje się 56,0 g surowego czterowodoroinolonu, który rozpuszcza się w 90 ml mieszaniny toluen-octanu etylu 2:1. Roztwór miesza się za pomocą mieszadła magnetycznego, zaszczenia i pozostawia do krystalizacji przez noc, stosując mieszanie. Pierwszy rzut w ilości 20,8 g wyodrębnia się drogą sączenia, a ług macierzysty zateża się i ponownie krystalizuje z mieszanego roztworu, uzyskując w drugim rzucie 10,0 g produktu.

Ług macierzysty rozpuszcza się w 75 ml metanolu i dodaje roztwór 15,0 g kwasu szczawowego w 50 ml metanolu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 10 minut na łaźni parowej i chłodzi. Stałą sól szczawianową odsącza się, przemywa 10 ml metanolu i rozpuszcza w 50 ml wody. Roztwór alkalizuje się wodorotlenkiem amonu i ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 50 ml dwuchlorometanu.

Ekstrakty przemywa się jednorazowo 20 ml solanki, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i zateża na wyparce rotacyjnej, uzyskując 4,5 g dodatkowego surowego produktu.

W wyniku krystalizacji z mieszaniny toluenu i octanu etylu 2:1 otrzymuje się 2,6 g dodatkowego krystalicznego produktu. Obydwa rzuty i kryształy pochodzące ze szczawianu łączy się i suszy w temperaturze 25°/1 mm w ciągu 2 godzin, otrzymując 33,4 g 6-[2-/N-metyloamino/-etylo]-2-metylo-3-etylo-6,7-dwuwodoro-5H/-4/1H,5H/-indolonu w postaci jasnożółtego ciała stałego o temperaturze topnienia 114—120°, jednorodnego według chromatografii cienkowarstwowej.

Przykład IV. Chlorowoderek 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-onu

Do 500 ml kolby okrągłodennej wprowadza się 17,0 g 6-[2-/N-metyloamino/-etylo]-2-metylo-3-etylo-6,7-dwuwodoro-5H/-4/-H,5H/-indolonu i 170 ml metanolu. Do roztworu dodaje się 20 ml 4 n roztworu chlorowodoru w eterze dwuetylowym (otrzymanego przez przepuszczenie gazowego HCl przez eter dwumetylowy w kąpeli lodowej i miareczkowanie). Rozpuszczalnik usuwa się na wyparce rotacyjnej, a stałą pozostałość suszy się w temperaturze 50°/1 mm w ciągu 2 godzin, otrzymując 19,7 g surowego chlorowodoru.

Do 3-litrowej trójszyjnej kolby okrągłodennej wyposażonej w mieszadło mechaniczne, termometr i nakładkę destylacyjną wprowadza się 19,7 g chlorowodoru, 21,8 g paraformaldehydu i 1000 ml oktanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, a powstającą wodę usuwa się

przez destylację do chwili, gdy temperatura roztworu oktanolowego osiągnie 175—180°, po czym nakładkę destylacyjną usuwa się i zastępuje chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 175—180° w ciągu 1 godziny i dodaje 6,54 g paraformaldehydu w trzech porcjach w ciągu 5 minut.

Wodę oddestylowuje się, jak poprzednio, aż do chwili, gdy temperatura reakcji osiągnie 175—180° i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 175—180° dodatkowo w ciągu 1 godziny. Ciemno brązowy roztwór chłodzi się i wprowadza do 1000 ml wody. Warstwy rozdziela się, a fazę organiczną ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 400 ml 5% kwasu chlorowodorowego. Połączone wodne ekstrakty przemywa się dwukrotnie porcjami po 150 ml chloroformu i roztwory chloroformowe odrzuca się. Do fazy wodnej dodaje się 120 ml wodorotlenku amonu i 400 ml chloroformu.

Warstwy rozdziela się, a fazę wodną ekstrahuje się czterokrotnie porcjami po 200 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się 200 ml solanki i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się 12,0 g surowej pirololo[2,3-g]izochinolinu w postaci mieszaniny 4a,8a-trans i 4a,8a-cis (około 8:1) w postaci ciemno brunatnej substancji stałej.

Surową substancję stałą rozpuszcza się w 100 ml mieszaniny dwuchlorometan-metanol 9:1 i dodaje 300 ml eteru dwumetylowego. Subtelny stały osad stanowiący głównie izomer 4a, 8a-trans wyodrębnia się drogą sączenia, a przesącz zateża się i krystalizuje uzyskując drugi i trzeci rzut brunatnej substancji stałej. Połączony materiał suszy się w temperaturze 25°/1 mm w ciągu 1 godziny, uzyskując 8,20 g jasno szarej substancji stałej, stanowiącej 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-onu o temperaturze topnienia 203—226°.

Częściowo oczyszczoną szarą substancję stałą zawieszają w 80 ml metanolu i dodaje 12 ml 4 n roztworu chlorowodoru w eterze dwuetylowym. Rozpuszczalnik usuwa się, a pozostałość krystalizuje z 25 ml gorącego absolutnego etanolu. Pierwszy rzut wyodrębnia się drogą sączenia, a ług macierzysty zateża się i krystalizuje, uzyskując drugi i trzeci rzut kryształów. Połączone substancje stałe rozpuszcza się w 120 ml metanolu i dodaje 2,4 g węgla aktywnego (Darco-G-GO). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 10 minut, a węgiel odsącza przez celit. Przesącz zateża się i przekrystalizowuje z 15 ml etanolu, otrzymując trzy rzuty białych kryształów.

Połączone substancje stałe suszy się w próżni w temperaturze 80°/0,05 mm w ciągu 18 godzin, otrzymując 5,4 g chlorowodoru 3-etylo-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a, 8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-onu w postaci białej substancji stałej o temperaturze topnienia 196—198°; półwodzian oksymu wykazuje temperaturę topnienia 131—133°.

Przykład IVa-c. Postępując w sposób opisany w przykładach III i IV wytwarza się związki podane w tablicy 1 wychodząc z odpowiedniego

izonitrozoketonu z podanymi zmianami. Każdy związek wykazuje charakterystykę spektralną zgodną z opisaną budową.

Temperatury topnienia zostały ustalone dla wolnych zasad lub chlorowodorków (.HCl), jak poda-

nienia zasady, którą traktuje się roztworem 0,46 g kwasu l(-)-winowego w metanolu. Roztwór zate-
ża się i dwukrotnie przekrystalizowuje z metano-
lu, przeprowadzając związek w sposób wyżej
opisany w wolną zasadę i chlorowodorek. Otrzy-

Przykład	R ₂	R ₃	Analiza obliczono znaleziono	Temperatura topnienia	Krystalizowane	Zmiany w sposobie postępowania
IVa 3,6-dwumetylo-2/-2-propylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on	CH/CH ₂ /z	CH ₃	(.HCl) C 64,74 C 64,53 H 8,49 H 8,38 N 9,44 N 9,36 Cl 11,94 Cl 12,16	(.HCl) >280° rozkład	metanol	
IVb 2,6-dwumetylo-3-fenyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on	CH ₃	C ₆ H ₅	C 77,23 C 77,23 H 7,53 H 7,50 N 9,52 N 9,54	>240° rozkład	etanol-octan etylu	reakcja Mannicha w eterze monoetylowym glikolu dwuetylenowego 155° 1 godzina
IVc 2,3,6-trójmetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on	CH ₃	CH ₃	(.HCl) C 62,56 C 62,19 H 7,88 H 7,97 N 10,42 N 10,20 Cl 13,19 Cl 13,41	275—280° rozkład	etanol eter	reakcja Knorra w n-butanolu przy 170°/50 kG/cm ²

no w tablicy. Izonitrozoketony wytwarza się drogą nitrozowania odpowiedniego ketonu (np. Ferris i inni, J. Org. Chem., 24, 1726 (1959). Wyodrębnione związki stanowią izomery 4a, 8a-trans. Postępuję się według schematu 2.

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

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

Analiza dla C₁₅H₂₂N₂O.HCl.0,25H₂O:

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

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

Ług macierzysty po krystalizacji d-(+)-winianu traktuje się wodorotlenkiem amonu w celu uwoi-

muje się 0,10 g (+)-enancjomeru w postaci białej substancji stałej o temperaturze topnienia 240—244°, $[\alpha]_D^{25} = +121,38^\circ/c = 0,44\%$ w wodzie).

Analiza dla C₁₅H₂₂N₂O.HCl.0,25H₂O:

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

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

Przykład VI. Postępuję w sposób opisany w przykładzie IV można również otrzymać następujące związki:

2,6-dwumetylo-3-izopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,

8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on, temperatura topnienia 244—247°C (octan etylu);

3,6-dwumetylo-2/-2-propenylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a,-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on, temperatura topnienia 221—223°C; 3-cyklopropyl-2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on, temperatura topnienia 258—259°C (rozkład);

2-benzylo-3,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on, temperatura topnienia 234—235°C;

6-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-on, temperatura topnienia 208—210°C; chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/cyklopropylometylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-1H-pirol[2,3-g]izochinolin-4-onu; 0,2

molarny wodzian, temperatura topnienia 215—219°C (etanol-octan etylu),

Analiza:

obliczono: C 66,22 H 8,15 N 8,58 Cl— 10,85

znaleziono: 66,24 8,35 8,36 10,51

chlorowodorek 2-metylo-3-etylo-6-/2-etoksyetylo/4, 4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo [2,3-g]izochinolin-4-onu (racemat), temperatura topnienia 213—215°C (etanol-octan etylu),

Analiza:

obliczono: C 63,42 H 8,57 N 8,21 Cl— 10,40

znaleziono: 63,13 8,71 8,17 10,64

3,6-dwuetyle-2-metylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 228—230°C (etanol),

Analiza:

obliczono: C 73,81 H 9,29 N 10,76

znaleziono: 73,91 9,30 10,84

3-etylo-2-metylo-6-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 226—228°C (etanol),

Analiza:

obliczono: C 74,41 H 9,55 N 10,21

znaleziono: 74,29 9,44 10,21

3-etylo-2-metylo-6-/2-mtylopropylo/-4,4a,5,6,7,8, 8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 213—215°C (etanol),

Analiza:

obliczono: C 74,96 H 9,79 N 9,71

znaleziono: 75,24 9,89 9,70

6-/cyklobutylometylo/-3-etylo-2-metylo-4,4a,5,6, 7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g] izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 222—224°C (etanol),

Analiza:

obliczono: C 75,96 H 9,39 N 9,32

znaleziono: 75,70 9,34 9,23

3,6-dwumetylo-2-/1-oksoetylo/-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 243—245°C,

Analiza:

obliczono: C 69,20 H 7,74 N 10,76

znaleziono: 68,97 7,77 10,47

2,6-dwumetylo-3-propylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro 4a,8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 250—251°C,

Analiza

obliczono: C 73,81 H 9,29 N 10,76

znaleziono: 73,56 9,30 10,91

2,6-dwumetylo-4,4a,5,6,7,8,8a,9-ośmiowodoro-4a, 8a-trans-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin-4-on (racemat), temperatura topnienia 251—263°C,

Analiza:

obliczono: C 71,53 H 8,31 N 12,83

znaleziono: 71,44 8,44 12,98

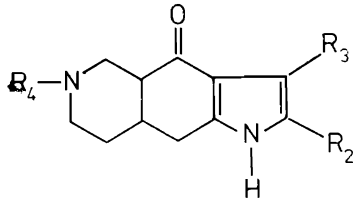
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]-izochinolin o ogólnym wzorze 1, w

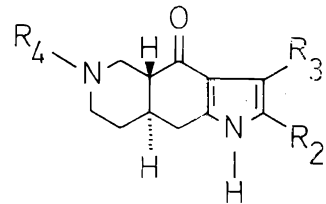
którym R₂ i R₃ niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe, grupy acylowe, aryłowe lub aralkilowe, a R₄ oznacza rodnik alkilowy z wyjątkiem rodnika metylowego, alkoksylalkilowy lub alkilocykloalkilowy, jak również izomerów optycznych i geometrycznych tych związków oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z formaldehydem i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów cis i trans izomeryzuje się do produktu końcowego zawierającego przewagę izomeru trans i/lub ewentualnie z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się izomer trans i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemiczną rozszczepia się na antypody optyczne i/lub ewentualnie otrzymany związek albo nie tolerowaną farmaceutycznie sól addycyjną z kwasem przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin o ogólnym wzorze 1, w którym R₂ i R₃ niezależnie od siebie oznaczają grupy acylowe lub aryłowe, a R₄ oznacza rodnik metylowy, optycznych i geometrycznych izomerów tych związków oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z formaldehydem i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów cis i trans izomeryzuje się do produktu końcowego zawierającego przewagę izomeru trans i/lub ewentualnie z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się izomer trans i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemiczną rozszczepia się na antypody optyczne i/lub ewentualnie otrzymany związek albo nie tolerowaną farmaceutycznie sól addycyjną z kwasem przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

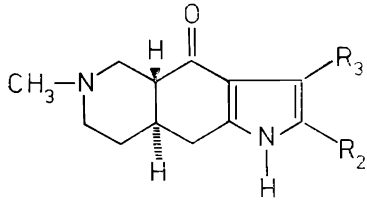
3. Sposób wytwarzania nowych ośmiowodoro-1H-pirololo[2,3-g]izochinolin o wzorze 1, w którym R₂ i R₃ niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, cykloalkilowe, alkenylowe lub aralkilowe, a R₄ oznacza rodnik metylowy, optycznych i geometrycznych izomerów tych związków oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R₂, R₃ i R₄ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji z formaldehydem i ewentualnie otrzymaną mieszaninę izomerów cis i trans izomeryzuje się do produktu końcowego zawierającego przewagę izomeru trans i/lub ewentualnie z otrzymanej mieszaniny wyodrębnia się izomer trans i/lub ewentualnie otrzymaną mieszaninę racemiczną rozszczepia się na antypody optyczne i/lub ewentualnie otrzymany związek albo nie tolerowaną farmaceutycznie sól addycyjną z kwasem przeprowadza się ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.



WZÓR 1

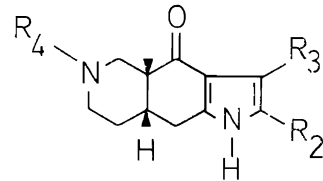


WZÓR 1'

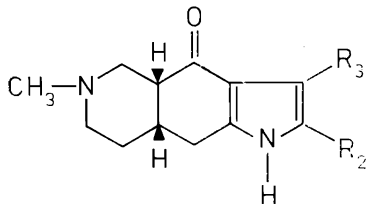


trans

WZÓR 1'a

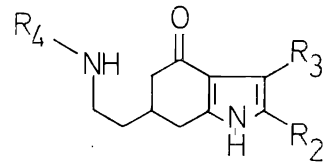


WZÓR 1''

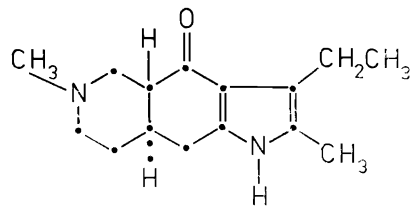


cis

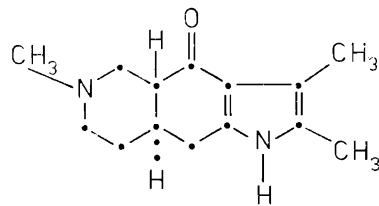
WZÓR 1''a



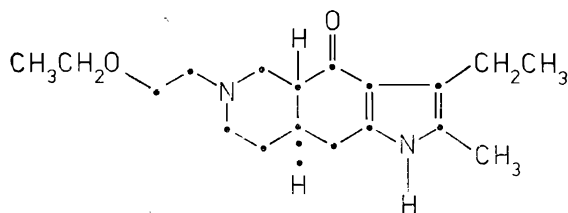
WZÓR 2



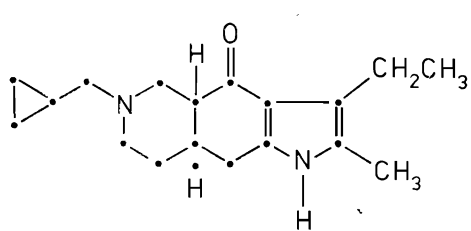
WZÓR 9



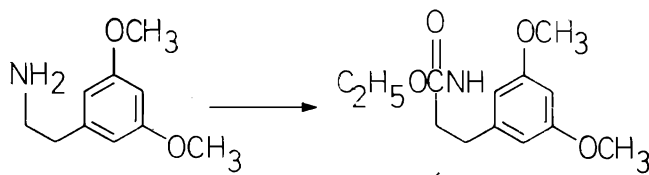
WZÓR 10



WZÓR 11



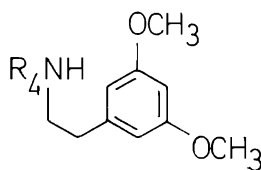
WZOR 12



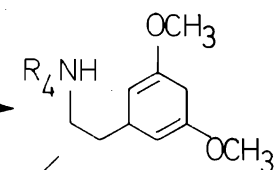
WZOR 14

WZOR 3

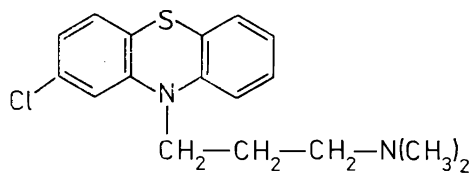
$R_4 = CH_3$



WZOR 4



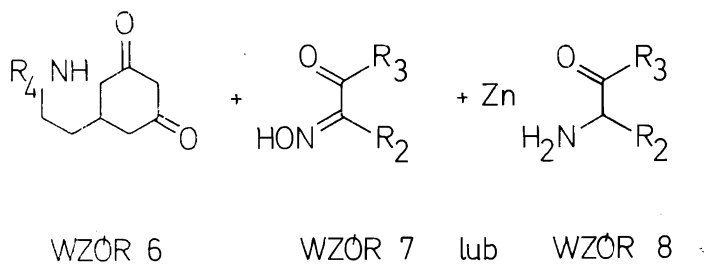
WZOR 5



WZOR 13

WZOR 6

SCHEMAT 1 (cz. I)

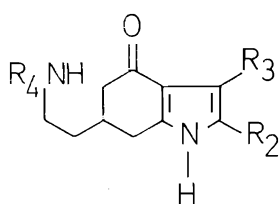


WZOR 6

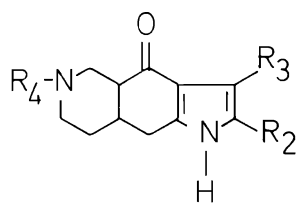
WZOR 7

lub

WZOR 8

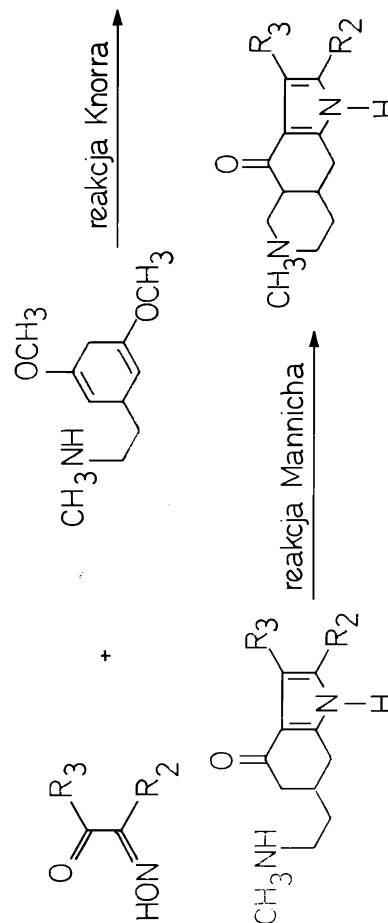


WZOR 2



WZOR 1

SCHEMAT 1 (cz. II)



reakcja Knorra

reakcja Mannicha

SCHEMAT 2