

(19) HU

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 185 407

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 81. 02. 27.

(21) (484/81)

A bejelentés elsőbbsége: (33)  
US

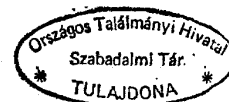
(32)  
80. 02. 28.  
80. 12. 15.

(31)  
(125 604),  
(216 116)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 02. 28.

Megjelent: (45) 87. 03. 30.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 D 471/04



Feltaláló(k): (72)

Berger Leo, vegyész, Montclair, Olson Gary. Lee, vegyész, Westfield, N. J., US

Szabadalmaz: (73)

F. Hoffmann-La Roche et CO. AG., Basel, CH

(54)

ELJÁRÁS CIKLOALKA[4, 5]PIRROLO[2, 3-g]IZOKINOLIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány (A) általános képletű új cikloalka[4,5]pirrolo-[2,3-g]-izokinolin-származékok (mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport;

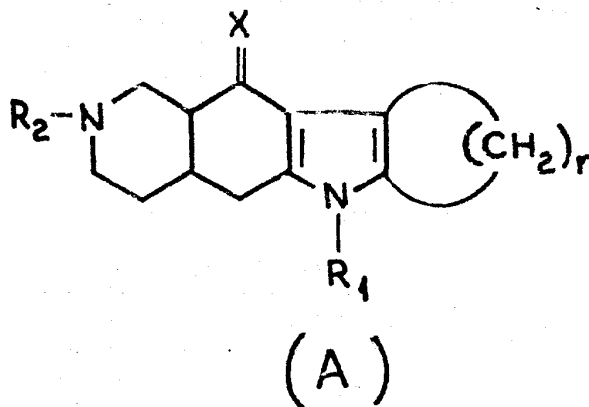
R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-7 szénatomos)alkil-, aril-hidroxi-(1-4 szénatomos)alkil-, C<sub>1-4</sub> alkoxi-C<sub>1-4</sub> alkil-, aril-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, aril-(1-4 szénatomos)alkil- vagy 2-5 szénatomos alkenilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben halogén- vagy 1-4 szénatomos alkoxi-helyettesített fenilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom és

n jelentése 3, 4, 5 vagy 6), valamint

optikai és geometriai izomerjeik és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, részben új kiindulási anyagokból.

Az (A) általános képletű új vegyületek a gyógyászatban neuroleptikus hatásuk révén skizofrénia kezelésére szolgáló antipszichotikus készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



Találmányunk (A) általános képletű új cikloalka[4,5] pirrolo[2,3-g]izokinolin-származékok, e vegyületek optikai és geometriai izomerjei és gyógyászatilag alkalmas sóik előállítására vonatkozik

(mely képletben

- $R_1$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport;  
 $R_2$  jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-7 szénatomos)alkil-, aril-hidroxi-(1-4 szénatomos)alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-, aril-(1-4 szénatomos)alkil- vagy 2-5 szénatomos alkenilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport;  
 X jelentése oxigén- vagy kénatom és  
 n jelentése 3, 4, 5 vagy 6).

A leírásban használt, szubsztituensként különböző szénatomszámú „alkilcsoport” kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, telített szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, tercier butil-csoport stb.). Az „1-4 szénatomos alkoxics csoport” kifejezésen a fent meghatározott kis szénatomszámú alkil-csoportot tartalmazó alkil-éter-csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-csoport stb.). A „2-5 szénatomos alkenilcsoport” kifejezés egyenes- vagy elágazóláncú, telítetlen szénhidrogén-csoportokra vonatkozik (pl. vinil-, allilcsoport stb.). A „halogénatom” kifejezés mind a négy halogénatomot, azaz a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot, felöleli. Az „arilcsoport” kifejezésen adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal helyettesített fenilcsoport értendő. Az „aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoport” kifejezés arilcsoporttal helyettesített 1-4 szénatomos alkilcsoportokra vonatkozik (pl. 2-fenil-etil-, 4-klór-benzil- vagy benzilcsoport stb.). Az „aril-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil-csoport” pl. 4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil-csoport stb. lehet. A „hidroxi-(1-7 szénatomos)alkil-csoport”-ok példaként a hidroxi-etil-, 2-hidroxi-3,3-dimetil-butil-csoportot stb. említjük meg. Az „aril-hidroxi-(1-4 szénatomos)alkil-csoportok” közül a 2-hidroxi-2-fenil-etil-, 2-hidroxi-2-(4-klór-fenil)-etil-csoportot stb. említjük meg. A „ $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-csoportok” előnyös képviselője a 2-etoxi-etil-, 3-metoxi-propil-csoport stb.

Az (A) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az  $R_1$  helyén hidrogénatomot,  $R_2$  helyén  $C_{1-4}$  alkil-, hidroxi- $C_{1-7}$  alkil-, aril-hidroxi- $C_{1-4}$  alkil-,  $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1-4 szénatomos)alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot és X helyén oxigén- vagy kénatomot tartalmazó származékok, melyekben  $n = 3, 4, 5$  vagy 6.

Az (A) általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját képezik az  $R_1$  helyén hidrogénatomot,  $R_2$  helyén  $C_{1-4}$  alkil-, hidroxi- $C_{1-7}$  alkil-, aril-hidroxi- $C_{1-4}$  alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil- $C_{1-4}$  alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos)alkil-csoportot és X helyén oxigénatomot tartalmazó származékok, melyekben  $n = 3$  vagy 4.

Az (A) általános képletű vegyületek legelőnyösebb képviselői az alábbi származékok:

2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on;

(10H)-on-hidroklorid, O, 5 H<sub>2</sub>O; 2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on; (-)-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 10a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on. O, 75 H<sub>2</sub>O;

2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H-6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on; és

2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ion.

Az  $n = 3$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületeket az (A-1) képlettel ábrázoltuk (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és X jelentése a fent megadott).

E vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

2-etil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-(2-hidroxi-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta [4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta [4, 5]pirrolo [2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-(2-etoxi-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-[3-(4-fluor-fenil)-3-oxo-propil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo [2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-allil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2-benzil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on;

6-benzoil-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

2,6-dimetil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

6-benzil-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

6-metil-2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a,

5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on;

1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion;

2-(2-hidroxi-3, 3-dimetil-butil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion;

2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]izokinolin-10(10H)-10-tion; és

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion.

Az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű 15 vegyületek az (A-2) általános képlettel ábrázolhatók (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és X jelentése a fent megadott).

Az (A-2) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 20 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-(2-etoxi-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-[3-(4-fluor-fenil)-3-oxo-propil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-(2-propenil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g] 30 izokinolin-11(11H)-on;

2-benzil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa-[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2,6-dimetil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

6-benzoil-2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on;

2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g] 45 izokinolin-11(11H)-on;

2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa-[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-tion és

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 50 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-tion.

Az X helyén oxigénatomot tartalmazó (A-2) általános képletű vegyületek más nomenklatura szerint is elnevezhetők. Így pl. a 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on mint 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-pirido-[4, 3-b] karbazol-11(1 H, 6H)-on is elnevezhető.

Az  $n = 5$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű 60 vegyületek az (A-3) általános képlettel írhatók fel (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és X jelentése a fent megadott).

Az (A-3) általános képletű vegyületek előnyös képviselői az alábbi származékok:

2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodeka- 65

hidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-on;

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-on;

2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-on;

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-tion; és

2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-tion.

Az  $n = 6$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek az (A-4) általános képlettel írhatók fel (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és X jelentése a fent megadott).

Az (A-4) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on;

2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on;

2-(2-hidroxi-3, 3-dimetil-propil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on;

2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on;

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on;

2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-tion; és

2-(2-etoxi-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-cikloookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-tion.

Az  $n = 3$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek a 4a,10-transz-izomer vagy 4a,10a-cisz-izomer vagy ezek elegye alakjában lehetnek jelen; előnyösek a 4a, 10a-transz-izomerek.

Az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek a 4a, 11a-cisz-izomer vagy 4a,11a-transz-izomer vagy ezek elegye alakjában lehetnek jelen; előnyösek a 4a, 11-transz-izomerek.

Az  $n = 5$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek a 4a,12a-cisz-izomer, vagy 4a,12a-transz-izomer vagy ezek elegye alakjában lehetnek jelen; előnyösek a 4a, 12a-transz-izomerek.

Az  $n = 6$  jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek a 4a,13a-cisz-izomer vagy 4a,13a-transz-izomer vagy ezek elegye alakjában lehetnek jelen, előnyösek a 4a,13a-transz-izomerek.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (A) általános képletű vegyületeket, optikai és geometriai izomerjeiket és gyógyászati alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) Az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (1a) általános képletű vegyületek előállításán (mely képletben  $R_2''$  jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-csoport és n jelentése 3,4,5 vagy 6), valamely (IX) általános képletű vegyületet

(mely képletben  $R_2''$  és  $n$  jelentése a fent megadott) formaldehiddel reagáltatunk; vagy

b) (Ia) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_2''$  és  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (XII) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2''$  jelentése a fent megadott) redukálószer jelenlétében valamely (VII) általános képletű vegyülettel kezelünk, vagy valamely (VIII) általános képletű vegyülettel vagy prekursorával reagáltatunk (mely képletben  $n$  jelentése a fent megadott); vagy

c) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ib) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), egy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet – ahol  $n$  jelentése a fent megadott – N-demetilhezük; vagy

d) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ile) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_1''$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos) alkil-csoport és  $R_2''$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-(1–4 szénatomos) alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ie) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1''$ ,  $R_2''$  és  $n$  jelentése a fent megadott) foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk; vagy

e) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_2'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1–7 szénatomos) alkil-, aril-hidroxil-(1–7 szénatomos) alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos) alkil-, aril-(1–4 szénatomos) alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport, X jelentése oxigén- vagy kénatom és  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ab) általános képletű vegyületben (mely képletben X és  $n$  jelentése a fent megadott) az izokinolin-gyűrű nitrogénatomjára a megfelelő  $R_2'$  csoportot bevisszük; vagy

f) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ac) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_1'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1–4 szénatomos) alkil-csoport;  $R_2^{VI}$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos) alkil-, aril-(1–4 szénatomos) alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és X jelentése az e) eljárásnál és  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ad') általános képletű vegyület (mely képletben  $R_2^{VI}$ , X és  $n$  jelentése a fent megadott) pirrolgyűrűjének nitrogénatomjára a megfelelő  $R_1'$  csoportot bevisszük; vagy

g) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad'') általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_2^{VI}$  jelentése hidroxil-(1–7 szénatomos) alkil- vagy aril-hidroxil-(1–4 szénatomos) alkil-csoport és X jelentése az e) eljárásnál és  $n$  jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ad''') általános képletű vegyületben (mely képletben  $R_2^{VI}$  jelentése oxo- $C_{1-7}$ -alkil- vagy aril-karbonil-(1–4 szénatomos) alkil-csoport és X és  $n$  jelentése a fent megadott) levő karbonilcsoportot redukáljuk; vagy

h) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ah) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben X jelentése az e) eljárásnál,  $n$  jelentése az a) eljárásnál és  $R_1'$  jelentése az f) eljárásnál

megadott), valamely (XIII) általános képletű vegyületben (mely képletben X,  $n$  és  $R_1'$  jelentése a fent megadott és Y jelentése valamely uretán-csoport) levő uretán-csoportot lehasítjuk; és

5 i) kívánt esetben az (A) általános képletű vegyületek ily módon kapott cisz-transz izomer-elegyet túlnyomórészt transz-izomert tartalmazó terméké izomerizáljuk; és/vagy

10 j) kívánt esetben egy kapott izomer-elegyből a transz-izomert elválasztjuk; és/vagy

k) kívánt esetben egy kapott racém elegyet az optikailag aktív antipódokra szétválasztunk; és/vagy

15 l) kívánt esetben egy ily módon kapott (A) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag nem-alkalmas savaddíciós sóját egy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

Az (A) általános képletű vegyületek, optikai és geometriai izomerjeik és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik, valamint az előállításukhoz szükséges közbenső termékek előállításának részleteit az alábbiakban ismertetjük.

20 Így pl. az X helyén oxigénatomot tartalmazó (A) általános képletű vegyületeket – azaz az (I) általános képletű vegyületeket (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és  $n$  jelentése a fent megadott) – az A-, B-, C- és D-reakciósémában leírt módon állíthatjuk elő.

Az A-reakciósémában levő képletekben  $n$  jelentése 3, 4, 5 vagy 6 és  $R_2''$  jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-csoport.

30 Az A-reakcióséma szerint az (Ia) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű ismert vegyületekből kiindulva állítjuk elő (mely képletben  $R_2''$  jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-csoport). A (IV) általános képletű vegyületeket lítiummal 35 tercier butanol tartalmazó ammóniában végrehajtott Birch-redukcióval az (V) általános képletű dihidro-aminná alakítjuk (mely képletben  $R_2''$  jelentése a fent megadott). Így eljárhatunk oly módon, hogy egy (IV) általános képletű amint valamely alkálifémmel (pl. lítium, 40 nátrium, kálium vagy cézium) reagáltatunk ammóniában vagy valamely aminban (pl. metil-amin vagy etil-amin) egy kis szénatomszámú alkanol (pl. etanol, butanol vagy tercier butanol) jelenlétében. A reakciót általában az oldószer forráspontján vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten – pl.  $-78^\circ\text{C}$  és  $15^\circ\text{C}$  közötti hő- 45 mérsékleten – hajthatjuk végre. Ammónia felhasználása esetén a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk. A reakcióelegy adott esetben valamely oldószert (pl. dietilétert 50 vagy tetrahydrofuránt) is tartalmazhat.

Az (V) általános képletű dihidro-aminok hidrolízisét az enoléterek hidrolízisére ismert módszerekkel – pl. vizes savval – könnyen elvégezhetjük. A hidrolízist előnyösen sósavval, hidrogén-bromiddal, hangyasavval, ecet- 55 savval, p-toluol-szulfonsavval vagy perklórsavval hajthatjuk végre. A reakciót vizes vagy oldószert-elegyes közegben végezhetjük el. Oldószerként pl. tetrahydrofuránt, benzolt, dietilétert, acetont, toluolt, dioxánt vagy acetonnitrilt alkalmazhatunk. Így pl. az  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű dihidroaminok 2 n 60 sósavval szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, vagy vizes ecetsavval  $40^\circ\text{C}$  és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végrehajtott hidrolízisekor  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (VI) általános 65 képletű diketonokat kapunk.

A (VI) általános képletű diketonokból Knorr-féle kondenzációval (IX) általános képletű metil-amino-etil-ke-tonokat állítunk elő. A Knorr-féle kondenzáció pirrolok jól ismert előállítás eljárása és bármely ismert változata alkalmazható [lásd pl. Patterson, I. M.: Synthesis 281 (1976) és az ott közölt hivatkozások]. Így pl. egy (VII) általános képletű izonitrozóketont (mely képletben  $n$  jelentése a fent megadott) redukálószer (pl. cink és vizes ecetsav jelenlétében) feltehetően a (VIII) általános képletű amino-karbonil-vegyületté (ahol  $n$  jelentése a fent megadott) alakítunk, melyet egy (VI) általános képletű diketonnal kondenzálunk és így módon egy (IX) általános képletű metil-amino-etil-ke-tonhoz jutunk (mely képletben  $R_2''$  és  $n$  jelentése a fent megadott). A kondenzációhoz másik eljárásváltozat szerint egy (VIII) általános képletű amino-karbonil-vegyületet vagy prekuzorát alkalmazzuk, pl. az amino-ke-ton hidroklorid sóját vagy ketál-szárma-zékát. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy az amino-ke-tonnak önkondenzációra nem hajlamos prekuzorát alkalmazzuk. Eljárásunk legkedvezőbb foganatosítási módja szerint az in situ felszabadított (VIII) általános képletű vegyületet hozzuk reakcióba a (VI) általános képletű diketonnal. Az így módon felszabadított amino-karbonil-vegyület azonnal reagál a diketonnal egy (IX) általános képletű vegyület keletkezése közben. A (VI) általános képletű diketont a Knorr-kondenzáció előtt nem szükséges izolálni, minthogy az alkalmazott reakciókörülmények között az (V) általános képletű dihidro-amin a megfelelő (VI) általános képletű diketonra hidrolizál. A Knorr-kondenzációt előnyösen kb. 2–6 pH-intervallumban végezhetjük el. Amennyiben 6 feletti pH-n dolgozunk, a (VIII) általános képletű amino-karbonil-vegyületek önkondenzációja miatt jelentős veszteség lép fel.

Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy egy (VII) általános képletű izonitrozó-ke-tont cinkpor jelenlétében vizes ecetsavban egy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (VI) általános képletű diketonnal történő kondenzációval a megfelelő,  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületté alakítunk.

A Knorr-féle kondenzációt előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el. A (VII) általános képletű izonitrozóke-tonok ismert vegyületek vagy a megfelelő  $\beta$ -ke-to-észterek nitrózálásával (pl. nátrium-nitrít) állíthatók elő [lásd pl. Geissman T. A. és Schlatter M. J.: J. Org. Chem. 11, 771 (1946)].

A Knorr-féle kondenzációhoz (VII) általános képletű izonitrozóke-tonként pl. az alábbi vegyületeket alkalmazhatjuk:

2-izonitrozó-ciklopentanon; 2-izonitrozó-ciklohexanon; 2-izonitrozó-cikloheptanon és 2-izonitrozó-ciklo-oktanon.

A Knorr-féle kondenzációban (VIII) általános képletű amino-karbonil-prekuzorként pl. az alábbi vegyületek alkalmazhatók:

2-amino-ciklohexanon-hidroklorid, 2-amino-ciklopentanon-hidroklorid, 2-amino-cikloheptanon-hidroklorid és 2-amino-ciklo-oktanon-hidroklorid.

A fenti vegyületek ismertek vagy a megfelelő izonitrozó-ke-tonok redukciójával állíthatók elő. A redukciót pl. katalitikus hidrogénezéssel sósav jelenlétében végezhetjük el.

A (IX) általános képletű aminokat intramolekuláris Mannich-reakcióval alakítjuk az (Ia) általános képletű

vegyületekké. A Mannich-reakció jól ismert módszer, melynek során valamely ketont egy dialkilamin-sóval (pl. dimetilamin-hidrokloriddal) és formaldehiddel (pl. vizes formaldehid-oldattal, mint pl. paraformaldehiddel vagy trioxánnal) reagáltatnak alkohol-típusú oldószerben (pl. etanolban) a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben. A fenti módszert a találmányunk tárgyát képező eljárás esetében azzal a módosítással végezzük el, hogy a (IX) általános képletű metil-amino-etil-ke-ton savaddíciós sóját formaldehiddel reagáltatjuk, melyet paraformaldehid, trioxán vagy vizes formaldehid-oldat alakjában valamely oldószerben adagolunk. Reakcióközegként pl. magasabb forráspontú, hidroxil-csoportot tartalmazó oldószereket (pl. amilalkoholt, oktanolt, etilén-glikolt, vagy dietilén-glikol-mono-etilétert), magas forráspontú poláros aprotikus oldószert (pl. dimetil-formamidot, N-metil-pirrolidinont vagy dietilén-glikol-dimetilétert), alacsony forráspontú poláros oldószereket (pl. etanolt, butanolt vagy 2-propanolt, nyomás alatt) vagy alacsony forráspontú aprotikus oldószereket (pl. dioxánt vagy tetrahidrofuránt nyomás alatt) alkalmazhatunk. A reakciót kb. 135–200 °C-on végezhetjük el. A reakcióban (Ia) általános képletű cikloalka[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-szárma-zékokat kapunk. A reakció – különösen ha 150 °C alatt dolgozunk – a cisz- és transz-izomerek elegyéhez vezet; így pl.  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó kiindulási anyagok felhasználása esetén az (Ia') általános képletű transz-izomer és az (Ia'') általános képletű cisz-izomer elegye keletkezik (mely képletekben  $n$  jelentése a fent megadott).

Amennyiben a reakcióelegyet hosszabb időn át melegítjük vagy az (Ia') és (Ia'') általános képletű vegyületek hidrokloridjainak elegyét pl. etilén-glikolban visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forraljuk, a cisz- és transz-izomerek aránya egyensúlyba jut és az elegy fő komponensként a transz-izomert tartalmazza, mely kristályosíthatással vagy kromatográfiás úton könnyen izolálható.

Igy pl. egy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (IX) általános képletű amin hidrokloridját paraformaldehiddel butanolban 180 °C-on visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forralva az (Ia'') általános képletű transz-izomer izolálható.

A B-reakciósema szerint az (Ic') általános képletű vegyületek oly módon állíthatók elő, hogy valamely (Ia') általános képletű vegyület pirrol-gyűrűjének nitrogén-atomjára 1–4 szénatomos alkil- vagy aril-karbonil-csoportot viszünk be, míg más N-2-alkil-szárma-zékokat erős bázissal (pl. nátrium-amid, kálium-hidrid, nátrium-metil-szulfuril-karbanion, kálium-tercier-butillát, butil-lítium vagy egy alkálifém) történő pirrol-anion-képzéssel, majd egy alkil- vagy acil-halogeniddal oldószerben (pl. tetrahidrofurán, dioxán, etiléter, dimetilformamid, vagy dimetil-szulfoxid) történő kiszorítással készítünk el. Így pl. az  $n = 3$  jelentésnek megfelelő (Ia') általános képletű vegyületet tetrahidrofuránban kálium-tercier-butilláttal kezelve, majd metil-jodiddal reagáltatva a megfelelő 6-metil-szárma-zékokat – azaz  $n = 3$  jelentésnek megfelelő és  $R_1'$  helyén metilcsoportot tartalmazó (Ic') általános képletű vegyületet – kapjuk. Hasonlóképpen az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (Ia'') általános képletű vegyületet butil-lítiummal tetrahidrofuránban –30 °C-on kezelve, majd benzoil-kloriddal reagáltatva a megfelelő 6-benzoil-szárma-zékhoz – azaz  $n = 4$  jelentésnek megfelelő és  $R_1'$

helyén benzoilcsoportot tartalmazó (Ic') általános képletű származékhoz – jutunk. Az  $n = 3$  jelentésnek megfelelő (Ia') általános képletű vegyületet nátrium-metil-szulfonil-karbanionnal dimetil-szulfoxidban kezelve, majd benzil-kloriddal reagáltatva a megfelelő 6-benzil-származékot – azaz  $n = 3$  jelentésnek megfelelő és  $R_1'$  helyén benzilcsoportot tartalmazó (Ic') általános képletű csoportot – kapjuk.

Az (Ia') általános képletű vegyületek N-demetilezését szokásos N-dezalkilezési módszerekkel [pl. a von Braun módszerrel, Hageman H. A. Org. Reactions 7, 198 (1953)] vagy az uretán-származék savas vagy bázikus hidrolízisével [lásd Rice K. C.: J. Org. Chem. 40, 1850 (1975)] végezhetjük el. Eljárhatunk oly módon, hogy egy (Ia') általános képletű vegyületet egy (XIIIa) általános képletű uretánon keresztül savas hidrolízissel dezalkilezünk és így módon a megfelelő (Ib) általános képletű szekunder aminhoz jutunk. Így pl. az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (Ia') általános képletű vegyületet dioxánban főlős mennyiségű klór-hangyasav-etilészterrel és kálium-hidrogén-karbonáttal 6 órán át forralva az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (XIIIa) általános képletű vegyülethez jutunk, melynek 30 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal etanol-dioxán elegyben 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása útján végrehajtott hidrolízisével a megfelelő,  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (Ib) általános képletű vegyületet kapjuk.

Más módszer szerint az uretán-származékokból a pirrol-gyűrű nitrogénatomjának alkilezésével vagy acilezésével a pirrol-gyűrű nitrogénatomján helyettesített származékokat készítünk, majd az uretán-csoportot lehasítjuk. Az alkilezést vagy acilezést az (Ic') általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban leírt módszerekkel végezhetjük el, míg az uretán-származékok előállítását és hasítását Rice K. C. korábban idézett közleményében leírtak szerint hajthatjuk végre. Így pl. az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő (XIIIa) általános képletű etoxikarbonil-uretánt dimetil-szulfoxidban nátrium-metil-szulfonil-karbanionnal kezelve, majd a kapott terméket benzil-kloriddal reagáltatva a megfelelő,  $n = 4$  jelentésnek megfelelő és  $R_1'$  helyén benzilcsoportot tartalmazó (XIIIb) általános képletű vegyülethez jutunk, melynek nátrium-hidroxiddal végrehajtott hidrolízisével az  $n = 4$  jelentésnek megfelelő és  $R_1'$  helyén benzilcsoportot tartalmazó (Ih) általános képletű vegyületet kapjuk. Az  $R_1'$  helyén acilcsoportot tartalmazó vegyületek esetében ez az acilcsoport erős alkálikus vagy savas körülmények között lehasadna, ezért az  $R_1'$  helyén acilcsoportot tartalmazó (Ih) általános képletű vegyületeket enyhe körülmények között cinkkel vizes ecetsavban lehasítható 2,2,2-triklór-etoxikarbonil-uretánon keresztül állítjuk elő.

További eljárást a C-reakciósémán mutatunk be. A képletekben  $R_1'$ ,  $R_2'$  és  $n$  jelentése a korábbiakban megadott.

A C-reakcióséma szerint az (Id) és (Ic) általános képletű vegyületeket az (Ib) általános képletű szekunder aminokból kiindulva állítjuk elő a bázikus amin-nitrogénatom (N-2) és a pirrolgyűrűben levő nitrogénatom (N-6) helyettesítésével. Így pl. egy (Ib) általános képletű vegyületet valamely alkil-halogeniddel (pl. etil-bromiddal), alkenil-halogeniddel (pl. allil-bromiddal), aralkil-halogeniddel (pl. benzil-bromiddal), aril-karbonil-alkil-halogeniddel (pl.  $\gamma$ -klór-p-fluor-butirofenonnal) valamely bázis (pl. kálium-karbonát) jelenlétében acetóban, 2-propanonban vagy dimetil-formamidban reagáltatva a meg-

felelő,  $R_2'$  helyén alkil-, alkenil-, aralkil-, illetve aril-karbonil-alkil-csoporttal helyettesített (Id) általános képletű vegyületet kapjuk. Nagyobb reakcióképességű halogénidék felhasználása esetén szobahőmérsékleten, míg 5 kevésbé reakcióképes halogénidék alkalmazásakor a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk. Bizonyos esetekben a reakciót valamely jodid-só (pl. lítium-jodid) hozzáadásával segíthetjük elő.

10 Az (Ib) általános képletű vegyületek és epoxiálkánok reakciójával  $R_2'$  helyén hidroxil – (1–7 szénatomos) – alkil-csoportot tartalmazó (Id) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Helyettesített epoxiálkánok felhasználása esetén az (Id) általános képletű 2-helyettesített-2-  
15 -hidroxil-alkil-analógokhoz jutunk, így pl. egy (Ib) általános képletű vegyület és sztiroloxid reakciójakor  $R_2'$  helyén 2-fenil-2-hidroxil-etil-csoportot tartalmazó (Id) általános képletű vegyületet kapunk. A reakciót általában alkoholos oldószer (pl. metanol) jelenlétében kb. szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el. Az epoxiálkánok kereskedelmi forgalomban levő vegyületek vagy a megfelelő olefin epoxidálásával vagy egy keton szulfonium-metiliddel vagy szulfoxonium-metilid reagenssel (pl. dimetil-szulfonium-metiliddel) történő metilénezésével állíthatjuk elő. Így pl. benzaldehid és dimetil-szulfonium-metilid reakciójakor sztiroloxid-oxidot kapunk.

Bizonyos esetekben – pl. amennyiben az (Id) általános képletű vegyületekben levő  $R_2'$  csoport nem tartalmaz alkilezésre vagy acilezésre hajlamos funkcionális csoportokat – a B-reakciósémában az (Ic') általános képletű vegyületek előállítására megadott eljárást az (Ic) általános képletű vegyületeknek a C-reakciósémán feltüntetett közvetlen előállítására is felhasználhatjuk. Az alkilezés  $R_2'$  helyén hidroxil – (1–7 szénatomos) – alkil- vagy fenil- vagy naftil-hidroxil – (1–4 szénatomos) alkil-csoportot tartalmazó vegyületek esetében játszódhat le.

Az  $R_2'$  helyén hidroxil-alkil- vagy aril-hidroxil-alkil-csoportot tartalmazó (Id) általános képletű vegyületeket a 40 megfelelő karbonil-vegyületek redukciójával is előállíthatjuk. A redukciót pl. alkálifém-bór-hidridekkel (pl. nátrium-bór-hidrid vagy lítium-bór-hidrid) szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten oldószerben (pl. valamely alkoholban, mint pl. etanolban) végezhetjük el.

45 Az A-, B- és C-reakciósémán feltüntetett eljárások esetében az (I) általános képletű vegyületeknek az (If) általános képletű transz-izomerjeit és (Ig) általános képletű cisz-izomerjeit tartalmazó izomer-elegyek keletkeznek; az izomer-elegyekben a transz-izomer van jelen nagyobb 50 mennyiségben (a fenti képletekben  $n$ ,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott). A tiszta transz-izomert kromatográfiával vagy kristályosítással választhatjuk el. Az izomer-elegyet továbbá az (If') és (Ig') általános képletű cisz- és transz-izomerek elegye esetében leírt izomerizálással 55 analóg módon izomerizálhatjuk, vagy az izomerek arányát bázis katalizátor jelenlétében (pl. nátrium-hidroxiddal etanolban) hozhatjuk egyensúlyba.

A további aszimmetriacentrumot tartalmazó  $R_1$  és  $R_2$  csoportot magukban foglaló (I) általános képletű 60 vegyületek esetében diasztereomer-elegyet kapunk. Így pl. a lehetséges izomerek száma  $2^n$ , ahol „ $n$ ” a vegyületben levő összes aszimmetriacentrumok száma. Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek az (If) általános képletű vegyületek enantiomerjei és/vagy diasztereomerjei.

65 További eljárásokat a D-reakciósémán mutatunk be

(a képletekben  $n$  és  $R_2''$  jelentése a korábbiakban megadott).

Az (Ia) általános képletű vegyületeknek a D-reakció-sémán feltüntetett előállítás eljárása szerint előbb az izokinolin-gyűrűt, majd a pirrol-gyűrűt alakítjuk ki. A (IV) általános képletű (3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amint vizes formaldehiddel visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A kapott (X) általános képletű tetrahydro-izokinolin-származékot lítiummal tercier butanolt tartalmazó folyékony ammóniában a (IV) általános képletű vegyületekkel kapcsolatban leírt Birch-redukcióval analóg módon a (XI) általános képletű hexahidro-izokinolin-származékká alakítjuk. A nyers (XI) általános képletű hexahidro-izokinolin-származékot az (V) általános képletű dihidro-aminok hidrolízisével analóg módon hidrolizálva a (XII) általános képletű diketonhoz jutunk. Az ily módon kapott (XII) általános képletű vegyületet – a (IX) általános képletű metil-amino-etil-ketonok előállításával analóg módon – egy (VII) általános képletű izonitrozó-ke-tonnal vagy (VIII) általános képletű amino-karbonil-vegyülettel Knorr-féle kondenzációnak vetjük alá és a kívánt (Ia) általános képletű cikloalkil[4, 5]pirrolo-izokinolint kapjuk. Előnyösen járhatunk el oly módon, hogy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (IV) általános képletű aminből indulunk ki és így az (If') általános képletű transz-izomert és az (Ig') általános képletű cisz-izomert tartalmazó elegy alakjában a megfelelő (Ia) általános képletű N-metil-cikloalka[4-5]pirrolo-izokinolinhoz jutunk.

A túlnyomórészt (If') általános képletű transz-izomert tartalmazó izomer-elegyet az (If) és (Ig) általános képletű cikloalka[4, 5]pirrolo-izokinolin-izomerek elegyével kapcsolatban a korábbiakban leírt izomerizálási módszerekkel alakíthatjuk ki.

Az X helyén kénatomot tartalmazó (A) általános képletű vegyületek – azaz a (II) általános képletű vegyületek, ahol  $n$ ,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott – előállítását az E- és F-reakció-sémán mutatjuk be.

Az E-reakció-sémában  $R_1''$ ,  $R_2'''$  és  $n$  jelentése a korábbiakban megadott.

Az E-reakció-sémán bemutatott reakció szerint a (Ile) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (Ie) általános képletű vegyületet iners szerves oldószerben foszforpentaszulfiddal reagáltatunk. Reakcióközegként előnyösen tetrahydrofuránt, benzolt, toluolt vagy dioxánt alkalmazhatunk és a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben dolgozhatunk.

Az F-reakció-séma szerint (a képletekben  $n$ ,  $R_1'$  és  $R_2'$  jelentése a korábbiakban megadott) valamely (Iib) általános képletű vegyületet egy (Iid) általános képletű vegyületté alakítunk a C-reakció-sémán a megfelelő (Id) általános képletű oxo-vegyületek előállítására bemutatott eljárással analóg módon.

Hasonlóképpen a (Iid) általános képletű vegyületeket a (Iic) általános képletű vegyületekké alakítjuk a C-reakció-sémán a megfelelő (Ic) általános képletű oxo-vegyületek előállítására megadott eljárással analóg módon.

További (II) általános képletű vegyületeket a B-reakció-sémán a megfelelő (Ih) általános képletű oxo-vegyületek előállítására megadott eljárásokkal állíthatunk elő.

A fenti reakciókban a (IIf) általános képletű transz-izomerek és a (IIg) általános képletű cisz-izomerek elegyét kapjuk (a képletekben  $n$ ,  $R_1$  és  $R_2$  jelentése a fent megadott); fő-komponens a transz-izomer. A tiszta

transz-izomert kromatográfiás úton vagy kristályosítással választhatjuk el. Az izomer-keveréket az (If') és (Ig') általános képletű oxo-vegyületeket tartalmazó cisz-transz-izomer-elegy izomerizálásával kapcsolatban megadott módszerekkel izomerizálhatjuk.

Az  $R_1$  és  $R_2$  helyén további aszimmetriacentrumokat magukban foglaló (II) általános képletű vegyületek esetében diasztereomerek elegyét kapjuk. Előnyösek a (IIf) általános képletű vegyületek enantiomerjei és/vagy diasztereomerjei.

Az (A) általános képletű vegyületek szervesen vagy szerves savakkal addíciós sókat képeznek. A sóképzéshez gyógyászatiilag alkalmas szerves és szervesen savak egyaránt felhasználhatók, pl. hidrogénhalogénidek, mint pl. sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid; más ásványi savak, mint pl. kénsav, salétromsav, foszforsav stb.; alkil- és mono-aril-szulfonsavak, pl. etán-szulfonsav, toluol-szulfonsav, benzol-szulfonsav stb.; más szerves savak, pl. ecetsav, borkősav, maleinsav, citromsav, benzoészav, szalicilsav, aszkorbinsav stb. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag nem alkalmas savaddíciós sóit gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sókká alakíthatjuk szokásos metatetikus reakciók segítségével a gyógyászati szempontból nem alkalmas anionnak gyógyászatiilag alkalmas anionra való lecserélése útján; vagy pedig oly módon, hogy a gyógyászati szempontból nem alkalmas savaddíciós sóból a bázist semlegesítéssel felszabadítjuk, majd a kapott szabad bázist a kívánt gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós só képzésére szolgáló reaktánsal reagáltatjuk. A savaddíciós sók hidrátokat is képeznek.

A (IX) és (XIII) általános képletű vegyületek újak.

Az (A) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik neuroleptikus hatással rendelkeznek és e tulajdonságuknál fogva antipszichotikus készítmények hatóanyagaként pl. skizofréria kezelésére alkalmazhatók. Az (A) általános képletű vegyületek antipszichotikus aktivitását melegvérű állatokon ismert tesztekkel igazoljuk.

Így pl. az egyik ismert teszt-módszer szerint betanított patkányokat reakciójelző fogantyúval, az elektrosokk átadására szolgáló acélrácsfenékkal és a hang-ingerrel biztosító hangosanbeszélővel ellátott kísérleti kamrába helyezünk. Minden kísérlet az alábbi szakaszokból áll:

15 másodperces figyelmeztető hangjelzés (kondicionált inger) – elektrosokkal kísért további 15 másodperces hangjelzés (nemkondicionált inger; 1,0 mA, 350 volt, váltóáram). A patkányok a kísérletet bármely időpontban a reakciójelző fogantyú lenyomásával befejezhetik. Amennyiben az állatok az elektrosokk ráadására előtt, a kezdeti 15 másodperces figyelmeztető hangjelzés alatt befejezik a tesztet, úgy ezt „elkerülési reakció”-nak, míg a sokk-kezelés alatt történő reakciót „menekülő reakció”-nak tekintjük. A kísérlet egy órán át tart, két percenként ismétlődő szakaszokkal (a kísérlet tehát 30 szakaszból áll).

A betanított patkányok elkerülési viselkedése megbízható kontroll alapvonalat ad (egyórás kísérletben 0–3 esetben elhibázott elkerülési reakció). A teszt-vegyületet minden dózis-szinten legalább 3–4 patkánynak adjuk be. A kontrollként szolgáló patkányok hatóanyagot nem tartalmazó hordozóanyagot kapnak. Hetenként váltakozva egy-egy kontroll és kísérleti kezelést hajtunk végre.

A kísérleti időt három egymásután következő húsz perces szakaszra bontjuk (10 kísérlet). A kísérleti állatok

egy adott dózis-szinten mutatott reakcióit minden egyes szakaszban összeadjuk.

Összeadjuk azon kísérletek számát, melyekben a patkányok nem adnak elkerülési reakciót (elkerülési blokkolás, AB) vagy menekülési reakciót (menekülési blokkolás, EB) és ebből meghatározzuk, hogy melyik szakaszban tapasztalunk maximális hatást az adott dózis mellett. Ezen kísérletek számát a szakaszban végrehajtott összes kísérletek százalékában fejezzük ki. Az elkerülési reakció 50 %-os blokkolásához szükséges dózist (ABD<sub>50</sub>) a dózis-hatás regressziós görbéből a legkisebb négyzetek módszerével számítjuk ki. A menekülési reakció 20 %-os blokkolását (EBD 20) előidéző legkisebb dózist a grafikus dózis-hatás görbéből olvassuk le. A fenti eredményeket oly módon nyerjük, hogy a százalékos hatást a 10 g dózis függvényében ábrázoljuk.

A fenti tesztben az antipszichotikus készítményeket a patkányok viselkedését befolyásoló más gyógyhatású készítményektől az különbözteti meg, hogy az elkerülési reakciót blokkoló és a menekülési reakciót blokkoló dózisok jobban elkülönülnek egymástól. Az antipszichotikus hatású készítmények klinikai hatékonysága szignifikáns és jelentős mértékben összefügg a fenti tesztben mutatott hatásokkal. Fentiekből következik, hogy az (A) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban a fenti tesztben hatékony dózis-tartományban alkalmazhatjuk.

A fenti tesztben a 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on neuroleptikus aktivitása ABD<sub>50</sub> = 0,98 mg/kg p. o.

A 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on neuroleptikus aktivitása ABD<sub>50</sub> = 0,15 mg/kg p. o.

A 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on neuroleptikus aktivitása ABD<sub>50</sub> = 0,73 mg/kg p. o.

A 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a, transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on-hidroklorid. 0,75 mól hidrát LD<sub>50</sub> értéke 650 mg/kg p. o. egéren, míg neuroleptikus aktivitása ABD<sub>50</sub> = 5,5 mg/kg p. o.

A 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on neuroleptikus aktivitása 8 mg/kg p. o. dózisban 63 %-os elkerülési reakció blokkolás.

A 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-on neuroleptikus aktivitása 16 mg/kg p. o. dózisban 50 %-os elkerülési reakció blokkolás.

Az (A) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik antipszichotikus hatásai kvalitatíve az ismert és gyakorlatban használatos haloperidol és trifluorperazin tulajdonságaihoz hasonlóak. Így az (A) általános képletű új vegyületek a gyakorlatban biztonságosan alkalmazhatók és hatékony antipszichotikus gyógyszerek aktivitásához hasonló hatást fejtenek ki.

Az (A) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alakíthatjuk gyógyászati készítményekké. Az orális dózis-egység előnyösen kb. 0,05–50 mg, míg a napi orális dózis előnyösen kb.

0,001–10 mg/kg, melegvérű állatokon. A ténylegesen beadandó napi dózis több tényezőtől (pl. a beteg állapota stb.) függ és mindenkor a kezelő orvos előírásai határozzák meg, hogy a beteg mennyi (A) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját kap. Ezenkívül a gyógyászati készítmény adagolásának gyakorisága a benne levő hatóanyag mennyiségétől és az adott eset körülményeitől függ.

A gyógyászati készítmények az (A) általános képletű hatóanyagot vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóján kívül szokásos, iners, orális vagy parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaznak. A hatóanyagot pl. kemény vagy lágy kapszula, tabletta, szuszpenzió, oldat stb. alakban készíthetjük ki. A megfelelő hordozó- és segédanyagok megválasztása a szakember kötelező tudásához tartozik. Adjuvánsként pl. szerves anyagokat alkalmazhatunk, pl. vizet, laktózt, keményítőt, magnézium-sztearátot, talkumot, növényi olajokat, gumikat, polialkilén-glikolokat stb. A gyógyászati készítmények továbbá tartósítószerket, nedvesítőszerket, emulgeálószerket, az ozmózisnyomás változtatására szolgáló sókat, puffereket stb. is tartalmazhatnak.

Mint ahogy az (A) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik aszimmetriás szénatomokat tartalmaznak, általában racém elegyek alakjában keletkeznek. A kapott diasztereomer elegyeket kívánt esetben szétválaszthatjuk. A racémátok rezolválását ismert módszerekkel végezhetjük el. Az optikailag aktív izomereket továbbá oly módon is előállíthatjuk, hogy előállításuknál a megfelelő optikailag aktív kiindulási anyagot alkalmazzuk. Bizonyos racém elegyek eutektikum alakjában kicsaphatók, majd szétválaszthatók. Előnyösen azonban kémiai rezolválást alkalmazhatunk. A racém elegyet optikailag aktív rezolválószerrel [pl. valamely optikailag aktív sav, mint pl. (+)-borkősav, (+)-dibenzoil-D-borkősav, (+)-d-10-kámfor-szulfonsav, (-)-3-pinán-karbonsav stb.] reagáltatjuk és diasztereomer sókat képezünk, melyeket frakcionált kristályosítással szétválasztunk, majd az optikailag aktív izomer bázist felszabadítjuk.

Találmányunk az (A) általános képletű vegyületek racém és optikailag aktív formáinak előállítására egyaránt kiterjed.

Az (A) általános képletű vegyületek ezenkívül egyes atomok különböző lehetséges térbeli elrendeződése miatt egynél több geometriai izomer alakjában állíthatók elő. Találmányunk az (A) általános képletű vegyületek valamennyi lehetséges izomer formájának előállítására kiterjed. Ennek megfelelően a példákban célszerűségi okokból a vegyületeket mint a lehetséges izomer-elegyek vagy különálló egyes geometriai izomerek egy bizonyos képviselőjét nevezzük el, ill. írjuk fel, ez azonban nem jelenti az oltalmi körnek a megjelölt izomerre vagy izomer-elegyre való korlátozását.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

60

### 1. példa

N-metil-1,5-dimetoxi-ciklohexa-1,4-dién-3-etil-amin előállítása.

65 185,2 g N-metil-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amin-hidro-

kloridot 1600 ml vízben oldunk és az oldatot 160 ml ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. Az elegyet 3X1000 ml diklórmétánnal extraháljuk, az egyesített extraktumokat 1000 ml nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert forgóbepárlón 35–40 °C-on ledesztilláljuk. 156,0 g szabad bázist kapunk.

Mechanikus keverővel és két szárazjeges hűtővel felszerelt 12 literes háromnyakú lombikba 4,0 liter vízmentes ammóniát kondenzálunk; az egyik hűtőhöz gázbevezető cső, míg a másikhoz nátronmeszes szárítócső csatlakozik. Az ammóniához 156,0 szabad bázis, 400 ml tercier butanol és 400 ml vízmentes éter oldatát adjuk 15 perc alatt. Az oldathoz keverés közben 50 perc alatt 33,6 g lítiumhuzalt adunk (6,35 cm hosszúságú darabkák alakjában). Az adagolás sebessége: 12,70 cm lítiumhuzal percenként. A lítium teljes mennyiségének hozzáadása után a mélykék színű elegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben 2 órán át keverjük. Ezután 2,8 liter vízmentes éterrel hígítjuk, a szárítócső eltávolításával a hidrogént távozni hagyjuk és összesen 280 g porított ammónium-kloridot adunk hozzá lassan 30 perc alatt a kék szín eltűnéséig. Ekkor a szárazjeges hűtőt eltávolítjuk, az elegyet keverjük és az ammóniát egy éjjelen át elpárologni hagyjuk. A maradékhoz 2,8 liter jegesvizet adunk. Az elegyet választótölcsérbe átvisszszük, 800 ml éterrel öblítjük és a rétegeket elválasztjuk. A vizes réteget 2X1,5 liter diklórmétánnal mossuk, az extraktumokat egyesítjük, 1 liter nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószereket forgóbepárlón 40 °C-on, majd 40 °C-on 1,0 Hgmm nyomáson 1,5 óra alatt ledesztilláljuk. Sárga olaj alakjában 150,7 g nyersteget kapunk. A nyers olajat 30,5 cm-es Goodloe-oszlopon ledesztilláljuk (fürdőhőmérséklet 150 °C). Az alábbi frakciókat gyűjtjük össze:

Frakció	Fp.	Súly	Tisztaság
1.	40–80 °C/0,45 Hgmm	7,9 g	4,6 %
2.	80–85 °C/0,45–0,15 Hgmm	6,2 g	50 %
3.	85–86 °C/0,15 Hgmm	21,2 g	92 %
4.	86–87 °C/0,15 Hgmm	99,4 g	100 %

A 3. és 4. frakció összesen 120,6 g cím szerinti vegyületet szolgáltat.

Színtelen olaj.

Analízis:  $C_{11}H_{19}NO_2$  képletre

számított: C%=66,97; H%=9,71; N%=7,10;

talált: C%=66,84; H%=9,62; N%=6,93.

### 2. példa

1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9-oktahidro-2-[2-(metil-amino)-etil]-4H-karbazol-4-on előállítás.

15,6 g (79 millimól) N-metil-1,5-dimetoxi-ciklohexa-1,4-dién-3-etil-amin, 16,7 g (131 millimól) 2-izonitrozó-ciklohexanon, 19,5 g (300 mg-atom) cinkpor és 300 ml 70 %-os vizes ecetsav elegyét 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk és fölös mennyiségű dioxánt adunk hozzá. A dioxán-ecetsav azeotrop elegyet

ledesztilláljuk és az eljárást az ecetsav teljes mennyiségének eltávolításáig ismétljük. A maradékot III. aktivitású alumínium-oxidon kromatografáljuk és 10 % metanolt tartalmazó diklórmétán-metanol eleggyel eluáljuk. 10,7 g nyers cím szerinti vegyületet kapunk. A nyersteget metanolban oldjuk és metanosós sósavval kezeljük, majd az oldószert eltávolítjuk. 12,2 g 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9-oktahidro-2-[2-(metil-amino)-etil]-4H-karbazol-4-on-hidroklidot kapunk.

### 3. példa

2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítása.

2,3 g (8,14 millimól) 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9-oktahidro-2-[2-(metil-amino)-etil]-4H-karbazol-4-on-hidroklorid és 2,3 g (76 millimól) paraformaldehid 100 ml n-butanollal képezett elegyét 180 °C-os olajfürdőbe merített nyomásálló készülékben  $5,5 \cdot 10^5$  Pa belső nyomás mellett 1 órán át melegítjük. Az oldatot lehűtjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot vízben oldjuk és diklórmétánnal mossuk (ezt elöntjük). A vizes oldatot ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. Az extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és 10 ml-re bepároljuk. Az elegyet 10 g alumínium-oxiddal együtt szuszpendáljuk, szűrjük és szárazra pároljuk. A maradékot 80 g III. aktivitású alumínium-oxidon kromatografáljuk és 10 % metanolt tartalmazó diklórmétán-metanol eleggyel eluáljuk. A kapott nyersteget a cím szerinti vegyületet és kevés megfelelő 4a,11a-cisz-izomert tartalmaz. A nyersteget metanol-diklórmétán-éter elegyből történő kristályosítása után csaknem fehér szilárd anyag alakjában a cím szerinti vegyületet kapjuk. A szabad bázist metanolban sósavval kezeljük, a hidrokloridot etanolból kétszer átkristályosítjuk, 0,46 g tiszta 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on-hidroklidot kapunk (a termék 0,75 mól vizet tartalmazó hidrát). A kristályok 217–220 °C-on olvadnak, kitermelés: 19 %.

Analízis:  $C_{16}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot 0,75 H_2O$  képletre

számított: C%=62,33; H%=8,01; N%=9,09; Cl%=11,50;

talált: C%=62,56; H%=8,11; N%=9,08; Cl%=11,59.

### 4. példa

3,4-dihidro-1H-6,8-dimetoxi-2-metil-izokinolin-hidroklorid előállítása.

15,0 g (64,7 millimól) N-metil-(3,5-dimetoxi-fenil)-etil-amin-hidroklorid és 30 ml víz oldatát 35 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal kezeljük és diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat forgóbepárlón bepároljuk és 65 ml 37 %-os vizes formaldehid-oldattal elegyítjük. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, 15 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 15,5 g sárga olaj marad vissza, melyet 100 ml etanolban oldunk és etanosós sósavval kezelünk, majd 75 ml étert adunk hozzá. 10,15 g kristályos cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 64 %.

## 5. példa

1, 2, 3, 4, 4a, 7-hexahidro-6,8-dimetoxi-2-metil-izokinolin és oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-dion előállítására 9,1 g (123 millimól) tercier butanol és 50 ml dietilétert tartalmazó lombikba 150 ml ammóniát kondenzálunk. Az oldathoz 1,0 g (4,1 millimól) 3,4-dihidro-1H-6,8-dimetoxi-2-metil-izokinolin-hidrokloridot adunk. Az elegyet 2–3 percen át keverjük, majd rövid darabkák alakjában 30 perc alatt 0,57 g (82 millimól) lítiumhuzalt adunk hozzá. A kék oldatot 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a kék szín eltűnéséig 4,5 g szilárd ammónium-kloridot adunk hozzá. Ezután 100 ml étert adagolunk be és az ammóniát egy éjszakán át párologni hagyjuk. Ezután 100 ml jegesvizet adunk hozzá és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes réteget etilacetáttal és kloroformmal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. Sárga olaj alakjában 0,58 g 1, 2, 3, 4, 4a, 7-hexahidro-6,8-dimetoxi-2-metil-izokinolinot kapunk.

1,05 g nyersterméket 20 ml 70 %-os vizes ecetsavban oldunk, az oldatot 5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk és az ecetsavat forgóbepárlón eltávolítjuk. A maradékot vízben oldjuk és kloroformmal mossuk. A vizes fázist 10 ml-re betöményítjük, Dowex AG 50 WX8-on kromatografáljuk és 2 mólos vizes piridinnel eluáljuk. Világossárga szilárd anyag alakjában 0,11 g oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-diont kapunk, kitermelés: 11,6 %. E vegyület hidrokloridját metanolban sósavval képezzük. Op.: 193–196 °C.

## 6. példa

2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítása oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-dionon keresztül.

72 g nyers oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-dion (kb. 30 %-os tisztaságú, mintegy 0,1 mól), 21,0 g nyers 2-izonitrózó-ciklohexanon (kb. 60 %-os tisztaságú, mintegy 0,1 mól), 19,5 g (0,3 g-atom) cinkpor és 500 ml 70 %-os vizes ecetsav elegyét 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Ezután újabb 10,5 g 2-izonitrózó-ciklohexanont és további 6,5 g cinkport adunk hozzá és a reakcióelegyet további 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldatot lehűtjük, szűrjük, vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben oldjuk és kloroformmal mossuk (ezt elöntjük). A vizes oldatot ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers cím szerinti vegyületet szilikagélen (száraz oszlop) kromatografáljuk és eluáljuk (eluálószerként 90 térfogatrész kloroform, 30 térfogatrész metanol, 10 térfogatrész víz és 6 térfogatrész ecetsav elegyítésével és összerázásával kapott elegy szerves fázisát alkalmazzuk). Fehér, amorf szilárd anyag alakjában 7,8 g cím szerinti vegyületet kapunk, mely forró etanolban történő szuszpendálás után 273–275 °C-on bomlás közben olvad.

Analízis:  $C_{16}H_{22}N_2O$  képletre  
számított: C%=74,38; H%=8,58; N%=10,84;  
talált: C%=74,21; H%=8,39; N%=10,61.

10

## 7. példa

A 6. példában ismertetett eljárást a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 2-izonitrózó-ciklopentanont és oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-diont alkalmazunk. A kapott 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a,10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on 296–297 °C-on olvad (bomlás: etanol-metanol elegyből történő kristályosítás után).

Analízis:  $C_{15}H_{20}N_2O$  képletre  
számított: C%=73,74; H%=8,25; N%=11,47;  
talált: C%=73,93; H%=8,41; N%=11,46.

A fenti vegyület hidrokloridja vízből hemihidráttal alakjában kristályosodik, op.: 256–258 °C (bomlás).

Analízis:  $C_{15}H_{20}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$  képletre  
számított: C%=62,17; H%=7,65; N%=9,67; Cl%=12,37;  
talált: C%=62,16; H%=7,71; N%=9,54; Cl%=12,37.

20

## 8. példa

A 6. példában ismertetett eljárást a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 2-izonitrózó-cikloheptanont és oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-diont alkalmazunk. A kapott 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12a-dodekahidro-4a, 12a-transz-6H-ciklohepta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-12(12H)-on etanolos kristályosítása után 293–296 °C-on olvad.

Analízis:  $C_{17}H_{24}N_2O$  képletre  
számított: C%=74,96; H%=8,88; N%=10,28;  
talált: C%=74,79; H%=8,74; N%=10,33.

35

## 9. példa

A 6. példában ismertetett eljárást a változtatással végezzük el, hogy kiindulási anyagként 2-izonitrózó-ciklooktanont és oktahidro-2-metil-izokinolin-6,8-diont alkalmazunk. A kapott 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklo-okta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on víz és dimetil-formamid elegyből történő kristályosítás után 298–300 °C-on olvad.

Analízis:  $C_{18}H_{26}N_2O$  képletre  
számított: C%=75,48; H%=9,15; N%=9,78;  
talált: C%=75,29; H%=9,04; N%=9,70.

50

## 10. példa

2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítására

1,9 g 2-metil-2,3,4,4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on, 2,6 g klór-hangyasav-etilészter és 3,2 g kálium-hidrogén-karbonát 100 ml dioxánnal képezett elegyét 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd lehűtjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékot kloroformban oldjuk, 5 %-os vizes sósavval extraháljuk, vízzel, majd nátrium-klorid-oldattal mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer ledesztillálása után 1,4 g 2-etoxi-karbonil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-

-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont kapunk. A vizes extraktumból ammónium-hidroxidos kezeléssel és kloroformos extrakcióval 0,45 g kiindulási anyagot nyerünk vissza.

1,4 g fentiek szerint előállított nyers uretán, 15 ml 30 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldat, 15 ml etanol és 5 ml dioxán elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, vákuumban bepároljuk és a maradékot 5 %-os vizes sósavban oldjuk, majd kloroformmal mossuk. A vizes oldatot ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 0,65 g cím szerinti vegyületet kapunk. Op.: 250–251 °C.

### 11. példa

A 10. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-onból kiindulva a megfelelő uretánon keresztül 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont állítunk elő. Op.: 242–245 °C (bomlás; etanol-etilacetát elegyből történő kristályosítás után).  
Analízis: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O képletre  
számított: C%=73,01; H%=7,88; N%=12,16;  
talált: C%=72,84; H%=7,78; N%=12,30.

### 12. példa

A 10. példában ismertetett eljárással analóg módon 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-onból kiindulva az uretánon keresztül 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-tetradekahidro-4a, 13a-transz-ciklookta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-4-ont állítunk elő. Op.: 283–285 °C (etanolos kristályosítás után).  
Analízis: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O képletre  
számított: C%=74,96; H%=8,88; N%=10,28;  
talált: C%=74,71; H%=8,65; N%=10,24.

### 13. példa

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítása.

0,68 g 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on, 1,68 g γ-klór-p-fluor-butirofenon és 1,55 g kálium-karbonát 15 ml dietilketonnal képezett elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyet hűtjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk (száraz oszlop) és eluáljuk: eluálószerként 90 térfogatrész kloroform, 30 térfogatrész metanol, 10 térfogatrész víz és 6 térfogatrész ecetsav összerázásakor kapott elegy szerves fázisát alkalmazzuk. 0,85 g nyersterméket kapunk, melyet etanolból átkristályosítunk. 0,42 g tiszta cím szerinti vegyületet kapunk. A kristályos szilárd termék 220–222 °C-on olvad.

Analízis: C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F képletre  
számított: C%=73,50; H%=7,16; N%=6,86; F%=4,65;  
talált: C%=73,46; H%=7,08; N%=7,16; F%=4,61.

### 14. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont (2-bróm-etil)-benzollal alkilezünk. A kapott 2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on 250–256 °C-on olvad (bomlás; etanolos átkristályosítás után). Kristályos szilárd anyag.  
Analízis: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O képletre  
számított: C%=79,27; H%=8,10; N%=8,04;  
talált: C%=79,29; H%=8,40; N%=7,97.

### 15. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont benzil-kloriddal alkilezünk és 2-benzil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont kapunk. A kristályos szilárd anyag etanolos átkristályosítás után 266–268 °C-on olvad.  
Analízis: C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O képletre  
számított: C%=79,00; H%=7,84; N%=8,38;  
talált: C%=79,27; H%=8,03; N%=8,60.

### 16. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont benzil-kloriddal alkilezünk. A kapott 2-benzil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on 258–260 °C-on olvad (bomlás); (etanolos átkristályosítás után). Kristályos szilárd anyag.  
Analízis: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O képletre  
számított: C%=78,71; H%=7,55; N%=8,74;  
talált: C%=78,97; H%=7,54; N%=8,63.

### 17. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont γ-klór-p-fluor-butirofenonnal alkilezünk. A kapott 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etanolos átkristályosítás után 225–227 °C-on olvad. Kristályos szilárd anyag.  
Analízis: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> képletre  
számított: C%=73,07; H%=6,90; N%=7,10; F%=4,82;  
talált: C%=72,76; H%=6,86; N%=7,24; F%=4,71.

## 18. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont (2-bróm-etil)-benzollal alkilezünk. A kapott 2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on 251–254 °C-on olvad (bomlás; etanolos átkristályosítás után). Kristályos szilárd anyag.

Analízis:  $C_{22}H_{26}N_2O$  képletre számított: C%=79,00; H%=7,84; N%=8,38; talált: C%=78,68; H%=7,72; N%=8,28.

## 19. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont 4-metoxi-benzil-kloriddal alkilezünk. A kapott 2-(4-metoxi-benzil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etanolos átkristályosítás után 236–238 °C-on bomlás közben olvad. Kristályos szilárd anyag.

Analízis:  $C_{22}H_{26}N_2O_2$  képletre számított: C%=75,40; H%=7,48; N%=7,99; talált: C%=75,39; H%=7,41; N%=8,03.

## 20. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont 4-klór-benzil-kloriddal alkilezünk. A kapott 2-(4-klór-benzil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etanolos átkristályosítás után 254–256 °C-on olvadó kristályos monohidrátot képez.

Analízis:  $C_{21}H_{23}N_2OCl \cdot H_2O$  képletre számított: C%=67,63; H%=6,22; N%=7,51; Cl%=9,51; talált: C%=67,86; H%=6,38; N%=7,50; Cl%=9,92.

## 21. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont allil-bromiddal alkilezünk. A kapott 2-allil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etilacetát-etanol elegyből történő átkristályosítás után 257–259 °C-on olvad (bomlás).

Analízis:  $C_{17}H_{22}N_2O$  képletre számított: C%=75,52; H%=8,20; N%=10,36; talált: C%=75,25; H%=8,17; N%=10,36.

## 22. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont 2-bróm-etil-éterrel alkilezünk. A kapott 2-(2-etoxi-

-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on 236–238 °C-on olvad (bomlás, etanolos átkristályosítás után). Kristályos szilárd anyag.

5 Analízis:  $C_{18}H_{26}N_2O_2$  képletre számított: C%=71,49; H%=8,67; N%=9,26; talált: C%=71,35; H%=8,47; N%=9,23.

## 23. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dodekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-ont  $\gamma$ -klór-p-fluor-butirofenon-etilénketállal alkilezünk, majd a kapott terméket savas hidrolízisnek vetjük alá. A kapott termék a 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-tetra-dekahidro-4a, 13a-transz-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-on. Op.: 248–250 °C.

## 24. példa

25 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ion előállítás.

244 mg (1,0 millimól) 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és 222 mg (1,0 millimól) foszforpentaszulfid 15 ml dioxánnal képezett elegyét keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 17 órán át forraljuk. A dioxános oldatot dekantáljuk, majd a maradékhoz 20 ml vizet adunk és a pH-t ammónium-hidroxiddal 8–9 értékre állítjuk be. Az elegyet kloroformmal extraháljuk és az extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A nyers tont a 13. példában leírt módszerrel kromatografáljuk. 65 mg tiszta cím szerinti vegyületet kapunk, mely acetónitriles átkristályosítás után 224–227 °C-on olvad (bomlás).

40 Analízis:  $C_{15}H_{20}N_2S$  képletre számított: C%=69,69; H%=7,74; N%=10,76; talált: C%=68,97; H%=7,59; N%=10,97.

## 25. példa

A 24. példában ismertetett eljárással analóg módon 50 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-onból kiindulva 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-iont állítunk elő.

## 26. példa

A 24. példában ismertetett eljárással analóg módon 60 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-onból kiindulva 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-iont állítunk elő.

## 27. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion és  $\gamma$ -klór-p-fluor-butirofenon reakciójával 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion-t állítunk elő.

## 28. példa

A 13. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion és (2-brom-etil)-benzol reakciójával 2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-tion-t állítunk elő.

## 29. példa

6-benzoil-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítás.

244 mg (1,0 millimól) 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és 10 ml vízmentes tetrahidrofuran elegyéhez  $-30^\circ\text{C}$  on 0,5 ml n-butyl-lítiumot (1,1 millimól, 2,2 mólos hexános oldat) adunk fecskendő segítségével. Az oldatot 30 percen át  $-30^\circ\text{C}$ -on keverjük, majd 2–3 perc alatt 168 mg (1,2 millimól) benzoil-kloridot adunk hozzá. Az oldatot 1 órán át  $30^\circ\text{C}$ -on, majd 30 percen keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet jégre öntjük és kloroformmal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és a maradékot kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

## 30. példa

A 29. példában ismertetett eljárást azzal a változtatással végezzük el, hogy benzoil-klorid helyett metil-jodidot alkalmazunk. A kapott termék a 2,6-dimetil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on.

## 31. példa

2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítás.

488 mg (2,0 millimól) 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on és 300 mg (3,0 millimól) 3,3-dimetil-1,2-epoxi-bután 15 ml metanollal képezett elegyét 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk és a nyerstermék (350 mg) etanolból kristályosít-

juk. 200 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Op.:  $276-278^\circ\text{C}$  (bomlás).

Analízis:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$  képletre

számított: C%=73,22; H%=9,36; N%=8,13;

talált: C%=73,39; H%=9,31; N%=8,15.

## 32. példa

A 31. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és sztírol-oxid reakciójával 2-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on-t állítunk elő.

## 33. példa

A 31. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on-t etilén-oxid szobahőmérsékleten alkilezünk. A kapott kristályos 2-(2-hidroxi-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etanolos átkristályosítás után  $237-239^\circ\text{C}$ -on olvad (bomlás).

Analízis:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$  képletre

számított C%=70,04; H%=8,08; N%=10,21;

talált: C%=69,66; H%=8,17; N%=10,19.

## 34. példa

A 31. példában ismertetett eljárással analóg módon 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on-t 3,3-dimetil-1,2-epoxi-butánnal alkilezünk. A kapott kristályos 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on etanolos átkristályosítás után  $284-286^\circ\text{C}$ -on olvad (bomlás).

## 35. példa

30 mg nátrium-hidrid (57 %-os, olajmentesre mosott diszperzió) és 2 ml vízmentes dimetil-szulfoxid elegyét 1,5 órán át  $65-70^\circ\text{C}$ -on melegítjük. Az oldatot lehűtjük és részletekben 244 mg 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és 1 ml vízmentes dimetil-szulfoxid oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 160 mg benzil-klorid és 1 ml vízmentes dimetil-szulfoxid-oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, jegesvízbe öntjük, az elegyet kloroformmal extraháljuk, az extraktumot nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. 560 mg szilárd nyerstermék (560 mg) kapunk. A nyerstermék szilikagél kromatografáljuk és a 62. példában megadott oldószer-eleggyel eluáljuk. 60 mg 6-benzil-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2,3-g]

izokinolin-10(10H)-ont kapunk. A kristályos szilárd anyag etilacetát-etanol elegyből történő átkristályosítás után 169–171 °C-on olvad.

Analízis:  $C_{22}H_{26}N_2O$  képletre  
számított: C%=79,00; H%=7,84; N%=8,35;  
talált: C%=78,92; H%=7,84; N%=8,55.

### 36. példa

2,35 g racém-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és 20 ml metanol oldatához 3,62 g (+)-dibenzoil-D-borkósav-monohidrátnak 20 ml metanollal képezett oldatát adjuk. Az elegyet bepároljuk és a maradékot metanolból háromszor kristályosítjuk, majd ammónium-hidroxiddal a szabad bázissá alakítjuk. A bázis etanosos átkristályosítása után 0,18 g (-)-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ont kapunk, op.: 270–272 °C (bomlás). A hidroklorid forgatóképessége  $[\alpha]_D^{25} = -101, 17^\circ$  (c=1, metanol).

### 37. példa

2-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-6H-4a, 10a-transz-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítása.

394 mg (1,0 millimól) 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-6H-4a, 10a-transz-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on és 151 mg (4,0 millimól) nátrium-bór-hidrid 15 ml etanollal képezett elegyét szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután további 150 mg (4,0 millimól) nátrium-bór-hidridet adunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten további 24 órán át keverjük. Az elegyet 50 ml vízbe öntjük és a kevés kiindulási anyagot tartalmazó fehér szilárd anyagot leszűrjük. Ezután szilikagélén száraz oszlopkromatográfiának vetjük alá és eluáljuk; eluálószerként 90 ml kloroform, 30 ml metanol, 10 ml víz és 6 ml ecetsav elegyének alsó fázisát alkalmazzuk. 220 mg szilárd anyagot kapunk, melynek vizes dimetil-formamidból történő átkristályosítása után a cím szerinti vegyület diasztereomerjeinek elegyét kapjuk. Op.: 243–245 °C.

Analízis:  $C_{24}H_{29}N_2O_2F$  képletre  
számított: C%=72,70; H%=7,37; N%=7,07;  
talált: C%=72,68; H%=7,56; N%=7,33.

### 38. példa

A 37. példában ismertetett nátrium-bór-hidrides redukcióval analóg módon 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-onból kiindulva 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont állítunk elő a diasztereomerek elegye alakjában. Op.: 239–241 °C (1,4-dioxánból történő kristályosítás után).

Analízis:  $C_{25}H_{31}N_2O_2F$  képletre  
számított: C%=73,14; H%=7,61; N%=6,82;  
talált: C%=73,18; H%=7,72; N%=6,82.

### 39. példa

A 37. példában ismertetett nátrium-bór-hidrides redukcióval analóg módon 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-onból kiindulva 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13a-dekahidro-4a, 13a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-13(13H)-ont állítunk elő. A diasztereomerek elegyet 1,4-dioxános kristályosítás után 249–251 °C-on olvad.

Analízis:  $C_{27}H_{35}N_2O_2F$  képletre  
számított: C%=73,94; H%=8,04; N%=6,39;  
talált: C%=73,71; H%=8,05; N%=6,37.

### 40. példa

5[(2-metil-amino)-etil]-ciklohexán-1,3-dion előállítása.

5,5 g (27,9 millimól) N-metil-1,5-dimetoxi-ciklohexa-1,4-dién-3-etil-amin és 20 ml tetrahydrofuran oldatához keverés közben 10 ml 6 n sósavat adunk egy részletben. A meleg oldatot 15 percen át 50 °C-on melegítjük, majd bepároljuk. A visszamaradó világossárga nyers olajat 25 ml vízben oldjuk és az oldatot zsugorított üvegtölcsérben 50 g, előzetesen 2 n sósavval és ionmentesített vízzel mosott Dowex 50X8 gyantával összekeverjük. Néhány perc múlva a vizes oldatot leszívátjuk, a gyantát előbb 4X50 ml vízzel, majd 8X35 ml 2 mólós vizes piridinnel mossuk. A 3-8. sz. piridines frakciót egyesítjük és bepároljuk. 3,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, melynek analitikai tisztaságú mintája vizes kristályosítás után 171–174 °C-on olvad.

Analízis:  $C_9H_{15}NO_2$  képletre  
számított: C%=63,88; H%=8,93; N%=8,28;  
talált: C%=63,50; H%=8,87; N%=8,15.

### 41. példa

6-benzil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1,6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítása.

A 60. példában ismertetett eljárással analóg módon 316 mg 2-etoxi-karbonil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont 190 mg benzil-kloriddal alkilezünk, majd a kapott 6-benzil-2-etoxikarbonil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-ont (220 mg, op.: 54–60 °C) a 10. példában leírtak szerint nátrium-hidroxiddal hidrolizáljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

### 42. példa

$\alpha$ -(3-klór-fenil)-4-fluor-benzol-metanol előállítása.

2 g (10 millimól)  $\gamma$ -klór-p-fluor-butirofenon és 1,5 g (40 millimól) nátrium-bór-hidrid 80 ml etanollal képezett oldatát szobahőmérsékleten 3,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet jégfürdőben lehűtjük és lassan 20 ml 2 n sósavat adunk hozzá. Az oldószeret vákuumban eltá-

volítjuk és a maradékhoz 20 ml vizet adunk. Az elegyet kloroformmal extraháljuk, az egyesített kloroformos extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 9:1 arányú hexán-etilacetát eleggyel eluáljuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk.

b) 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-hidroxi-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-6H-4a, 10a-transz-ciklopenta[4, 5] pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítás.

115 mg (0,5 millimól) 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a,10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on és 138 mg (0,1 mól) kálium-karbonát 10 ml n-butanollal képezett elegyéhez 100 °C-on keverés közben 121 mg (0,6 millimól) α-(3-klór-propil)-4-fluor-benzol-metanol és 8 ml n-butanol oldatát adjuk. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 20 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékhoz 15 ml kloroformot adunk. Az oldatot 2 n sósavval extraháljuk és az egyesített savas extraktumot ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk. Az elegyet kloroformmal extraháljuk és az egyesített extraktumot bepároljuk. A szilárd maradékot kovasavagélen kromatografáljuk és 90 ml kloroform, 30 ml metanol, 10 ml víz és 6 ml ecetsav elegyével eluáljuk. 14 mg szilárd anyagot kapunk, amelyet etanolban néhány percen át forralunk, majd lehűtjük és szűrjük. A kapott cím szerinti vegyület 247–249 °C-on olvad.

#### 43. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens	mg/kapszula				
	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1,2,3,4,4a,5,7,8,9,10a-dekahidro-4a,10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]-pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
Laktóz	183,9	183,5	179,0	218,0	257,0
Keményítő	30,0	30,0	30,0	50,0	70,0
Talkum	5,0	5,0	5,0	10,0	15,0
Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Összsúly:	220 mg	220 mg	220 mg	290 mg	370 mg

A hatóanyagot, a laktózt és a keményítőt megfelelő keverőberendezésben összekeverjük. A keveréket megőröljük, majd talkummal és a magnézium-sztearáttal összekeverjük és kapszulátöltőgépen kapszulákba töltjük.

#### 44. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk (közvetlen tablettázás)

Komponens	mg/tabletta				
	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1,2,3,4,4a,5,7,8,9,10a-dekahidro-4a,10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
Laktóz	85,4	85,5	81,0	103,0	112,5
Avicel	30,0	30,0	30,0	45,0	60,0
Módosított keményítő	8	7,5	7,5	10,0	15,0
Magnézium-sztearát	1,5	1,5	1,5	2,0	2,5
Összsúly	125 mg	125 mg	125 mg	170 mg	215 mg

A hatóanyagot, a laktózt, az Avicelt és a módosított keményítőt megfelelő keverőberendezésben összekeverjük, 10–15 perc alatt. Ezután a magnézium-sztearátot hozzáadjuk és további 4 percen át keverjük. A keverékből tablettákat préselünk.

#### 45. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk (nedves granulálás):

Komponens	mg/tabletta				
	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1,2,3,4,4a,5,7,8,9,10a-dekahidro-4a,10a-transz-6H-ciklopenta[4,5]pirrolo[2,3-g]izokinolin-10(10H)-on	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
Laktóz	103,9	103,5	99,0	148,0	197,0
Módosított keményítő	10,0	10,0	10,0	20,0	30,0
Előzselatinált keményítő	10,0	10,0	10,0	20,0	30,0
Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Összsúly:	125 mg	125 mg	125 mg	200 mg	285 mg

A hatóanyagot, a laktózt, a módosított keményítőt és az előzselatinált keményítőt megfelelő keverőberendezésben összekeverjük, vízzel granuláljuk, szárítjuk és megőröljük. Ezután a magnézium-sztearátot hozzákeverjük és tablettákká préseljük.

## Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (A) általános képletű cikloalka[4, 5]pirrolo [2, 3-g]-izokinolin-származékok (mely képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport;  $R_2$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, hidroxi-(1–7 szénatomos)alkil-, aril-hidroxi-(1–4 szénatomos)alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport, ahol az arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoport;

X jelentése oxigén- vagy kénatom és n jelentése 3, 4, 5 vagy 6), valamint

optikai és geometriai izomerjeik és e vegyületek gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkilcsoport és n jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (IX) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2''$  és n jelentése a fent megadott) formaldehiddel reagáltatunk; vagy

b) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2'$  és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (XII) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2''$  jelentése a fent megadott) redukálószer jelenlétében valamely (VII) általános képletű vegyülettel kezelünk, vagy valamely (VIII) általános képletű vegyülettel vagy prekursorával reagáltatunk (mely képletben n jelentése a fent megadott); vagy

c) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben n jelentése az a) eljárásnál megadott), egy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (Ia) általános képletű vegyületet – ahol n jelentése a fent megadott – N-demetilézünk; vagy

d) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Iie) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_1'$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport és  $R_2'''$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-(1–4 szénatomos) alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ie) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1''$ ,  $R_2'''$  és n jelentése a fent megadott) foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk; vagy

e) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, hidroxi-(1–7 szénatomos)alkil-, aril-hidroxi-(1–7 szénatomos) alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és X jelentése oxigén- vagy kénatom és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ab) általános képletű vegyületben (mely képletben X és n jelentése a fent megadott) az izokinolin-gyűrű nitrogénatomjára a megfelelő  $R_2'$  csoportot bevisszük; vagy

f) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét

képező (A'c) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_1'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport;  $R_2^{VI}$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és X jelentése az e) eljárásnál és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ad') általános képletű vegyület (mely képletben  $R_2^{VI}$ , X és n jelentése a fent megadott) pirrolgyűrűjének nitrogénatomjára a megfelelő  $R_1'$  csoportot bevisszük; vagy

g) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad'') általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2^{VI}$  jelentése hidroxi-(1–7 szénatomos)alkil- vagy aril-hidroxi-(1–4 szénatomos)alkil-csoport és X jelentése az e) eljárásnál és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (Ad''') általános képletű vegyületben (mely képletben  $R_2^{VI}$  jelentése oxo- $C_{1-7}$ -alkil- vagy aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport és X és n jelentése a fent megadott) levő karbonilcsoportot redukáljuk; vagy

h) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ah) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben X jelentése az e) eljárásnál, n jelentése az a) eljárásnál és  $R_1'$  jelentése az f) eljárásnál megadott), valamely (XIII) általános képletű vegyületben (mely képletben X, n és  $R_1'$  jelentése a fent megadott és Y jelentése valamely uretán-csoport) levő uretán-csoportot lehasítjuk; és

i) kívánt esetben az (A) általános képletű vegyületek ily módon kapott cisz-transz izomer-elegyét túlnyomórészt transz-izomert tartalmazó terméké izomerizáljuk; és/vagy

j) kívánt esetben egy kapott izomer-elegyből a transz-izomert elválasztjuk; és/vagy

k) kívánt esetben egy kapott racém elegyet az optikailag aktív antipódokra szétválasztunk; és/vagy

l) kívánt esetben egy ily módon kapott (A) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag nem-alkalmas savaddíciós sóját egy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

2. Az 1. igénypont szerinti a), b), c), d), e), f), i), j), k) és l) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy

a) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil- vagy  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkilcsoport és n jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott), valamely (IX) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2''$  és n jelentése a fent megadott) formaldehiddel reagáltatunk; vagy

b) (Ia) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben  $R_2'$  és n jelentése az a) eljárásnál megadott), valamely (XII) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_2''$  jelentése a fent megadott) redukálószer jelenlétében valamely (VII) általános képletű vegyülettel kezelünk, vagy valamely (VIII) általános képletű vegyülettel vagy prekursorával reagáltatunk (mely képletben n jelentése a fent megadott); vagy

c) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ib) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben n jelentése az a) eljárásnál megadott), egy  $R_2''$  helyén metilcsoportot tartalmazó (Ia)

általános képletű vegyületet – ahol n jelentése a fent megadott – N-demetilezünk; vagy

d) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ile) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_1'$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport és  $R_2''$  jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és n jelentése az a) eljárásnál, aril jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott), valamely (Ie) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1'$ ,  $R_2''$  és n jelentése a fent megadott) foszfor-pentaszulfiddal reagáltatunk; vagy

e) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_2''$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1–7 szénatomos) alkil-, aril-hidroxil-(1–7 szénatomos)alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és X jelentése oxigén- vagy kénatom és n jelentése az a) eljárásnál, aril jelentése a d) eljárásnál megadott), valamely (Ab) általános képletű vegyületben (mely képletben X és n jelentése a fent megadott) az izokinolin-gyűrű nitrogénatomjára a megfelelő  $R_2'$  csoportot bevisszük; vagy

f) az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (A'c) általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_1'$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-, benzoil- vagy fenil-(1–4 szénatomos)alkil-csoport;  $R_2^{VI}$  jelentése 1–4 szénatomos alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil-, aril-(1–4 szénatomos)alkil- vagy 2–5 szénatomos alkenilcsoport és X jelentése az e) eljárásnál és n jelentése az a) eljárásnál, aril jelentése a d) eljárásnál megadott), valamely (Ad') általános képletű vegyület (mely képletben  $R_2^{VI}$ , X és n jelentése a fent megadott) pirrolgyűrűjének nitrogénatomjára a megfelelő  $R_1'$  csoportot bevisszük; vagy

g) kívánt esetben az (A) általános képletű vegyületek ily módon kapott cisz-transz izomer-elegyét túlnyomórészt transz-izomert tartalmazó terméké izomerizáljuk; vagy

h) kívánt esetben egy kapott izomer-elegyből a transz-izomert elválasztjuk; vagy

i) kívánt esetben egy kapott racém elegyet az optikailag aktív antipódokra szétválasztunk; és/vagy

j) kívánt esetben egy ily módon kapott (A) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag nem-alkalmas savaddíciós sóját egy gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

3. Az 1. igénypont szerinti g) eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy az (A) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (Ad'') általános képletű vegyületek előállítására esetén (mely képletben  $R_2^{VI}$  jelentése hidroxil-(1–7 szénatomos)alkil- vagy aril-hidroxil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport és X és n és aril jelentése az 1. igénypont tárgyi körében fent megadott), valamely (Ad''') általános képletű vegyületben (mely képletben  $R_2^{VII}$  jelentése oxo- $C_{1-7}$ -alkil-vagy aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkilcsoport és X és n jelentése a fent megadott) levő karbonilcsoportot redukáljuk.

(Elsőbbség: 1980. december 15.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (A) általános képletű vegyületek előállítására,

*azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja  $R_2$  helyén 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1–7 szénatomos) alkil-, aril-hidroxil-(1–4 szénatomos)alkil-,  $C_{1-4}$  alkoxi- $C_{1-4}$  alkil-, aril-karbonil-(1–4 szénatomos)alkil- vagy aril-(1–4 szénatomos)alkil-csoportot – ahol az arilcsoport adott esetben halogénatommal vagy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenilcsoportot jelent – tartalmazó (A) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja n = 3 vagy 4 jelentésnek megfelelő (A) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja X helyén oxigénatomot tartalmazó (A) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja az 1. igénypontban meghatározott (A) általános képletű vegyületek transz-izomerjeinek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1981. február 27.)

9. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

10. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on-hidroklorid 0,5 H<sub>2</sub>O előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja a 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

12. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 2-(2-fenil-etil)-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

13. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja (–)-2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-on előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

14. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási mód-

ja 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa-[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

15. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 2-metil-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on, 0,75 H<sub>2</sub>O előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

16. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 2-[4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butil]-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-dekahidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

17. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 2-(2-fenil-etil)-2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10, 11a-deka-

hidro-4a, 11a-transz-1H, 6H-ciklohexa[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-11(11H)-on előállítására *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1980. február 28.)

5 18. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 2-metil-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 7, 8, 9, 10a-dekahidro-4a, 10a-transz-6H-ciklopenta[4, 5]pirrolo[2, 3-g]izokinolin-10(10H)-ion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

10 (Elsőbbség: 1980. február 28.)

19. Eljárás gyógyászati – különösen neuroleptikus és/vagy antipszichotikus hatású – készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított, (A) általános képletű vegyületet (mely képletben R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X és n jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy optikai vagy geometriai izomerjét vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot iners, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

20 (Elsőbbség: 1981. február 27.)

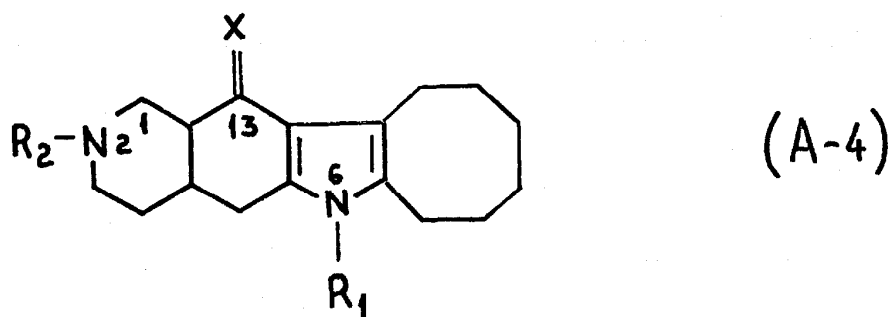
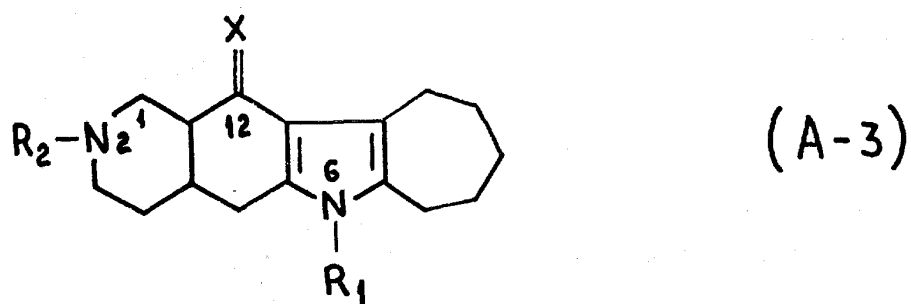
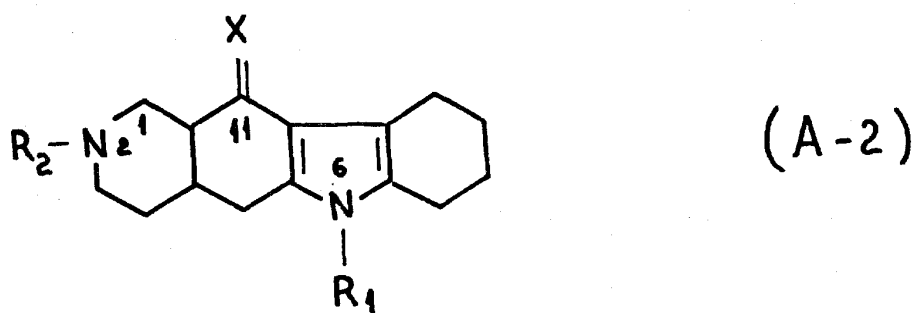
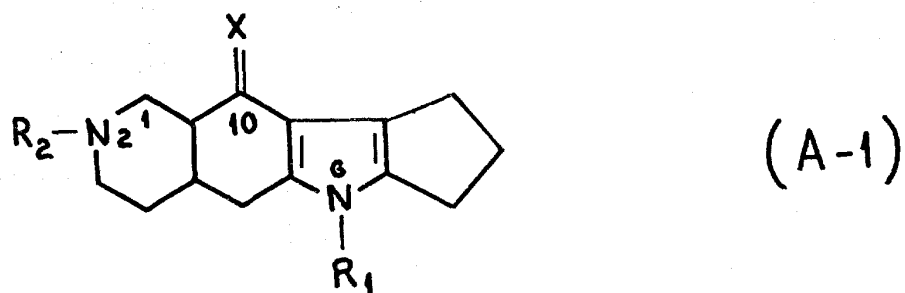
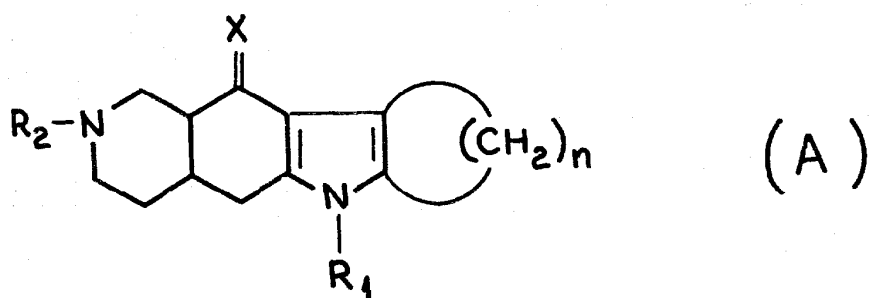
---

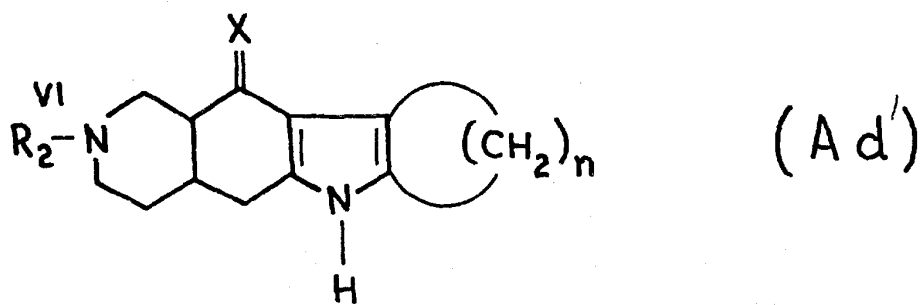
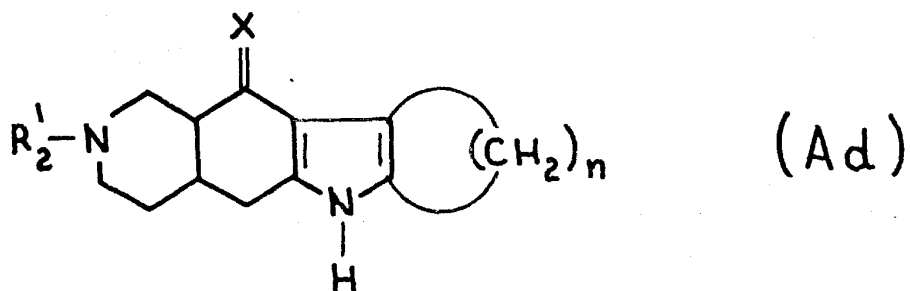
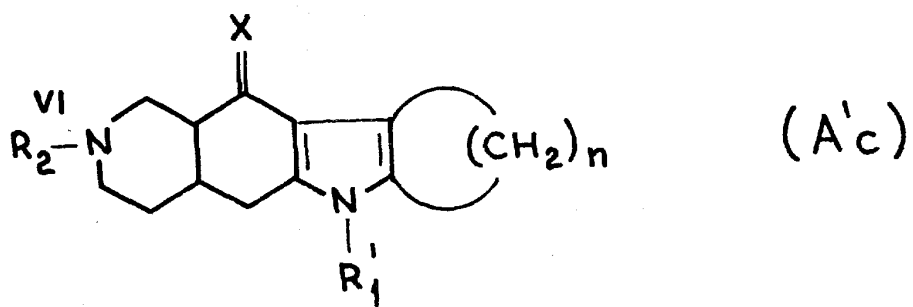
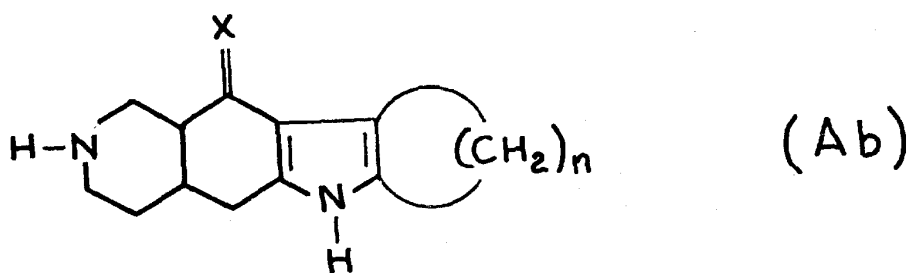
12 db ábra

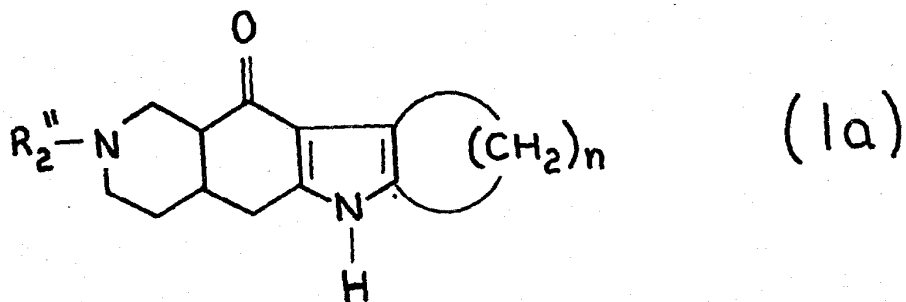
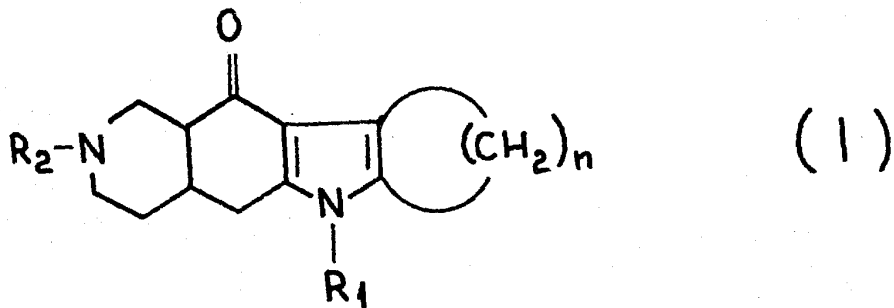
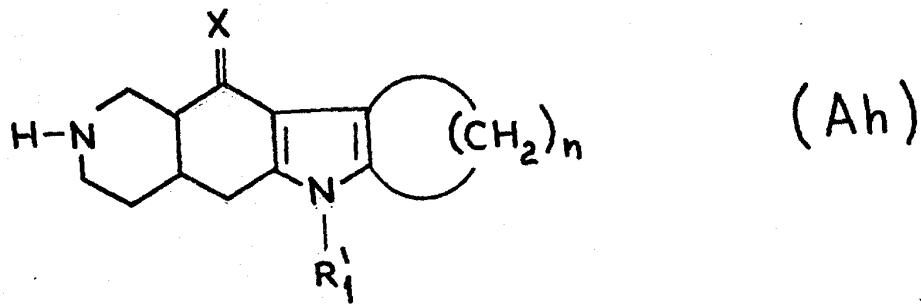
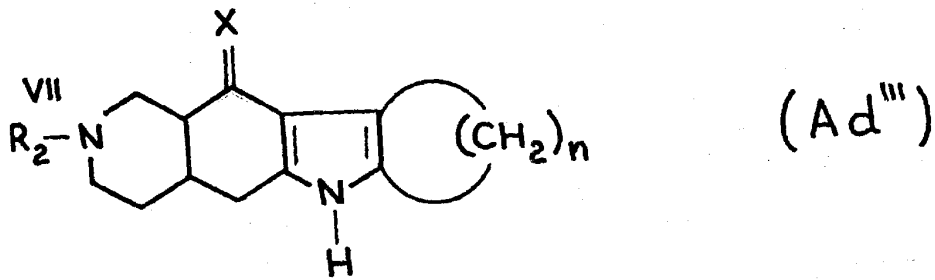
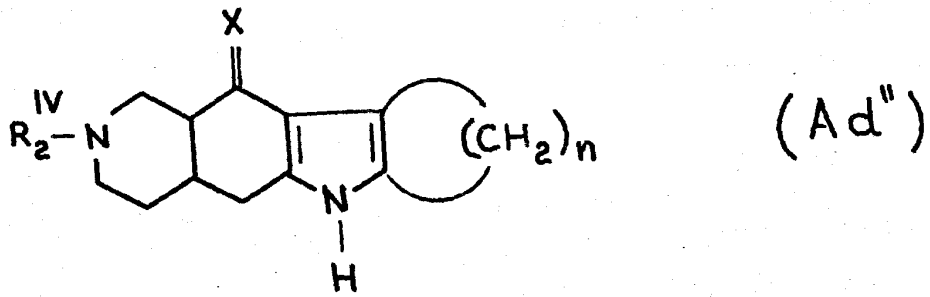
---

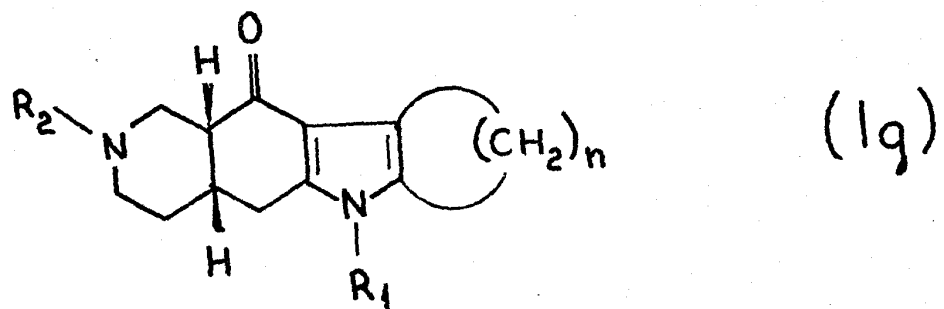
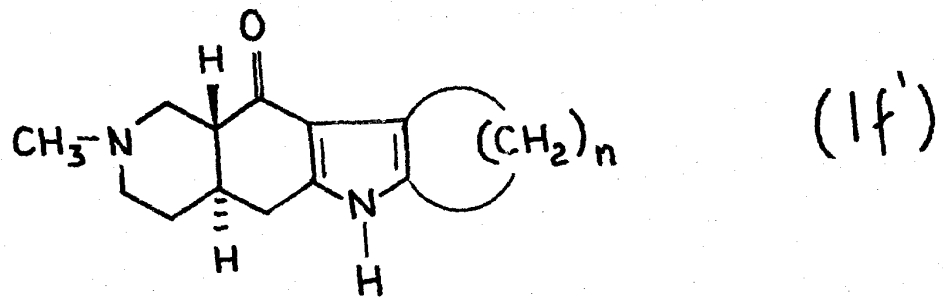
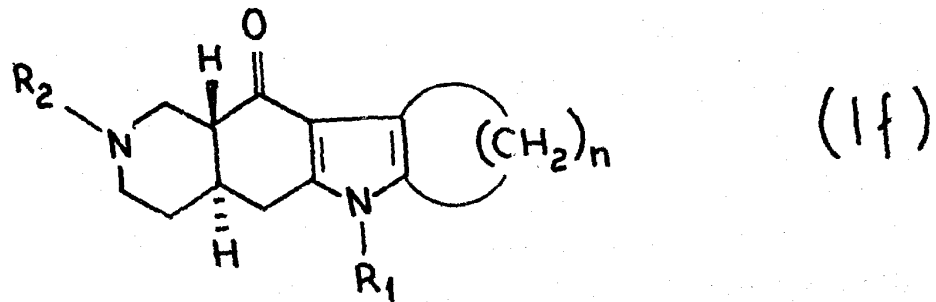
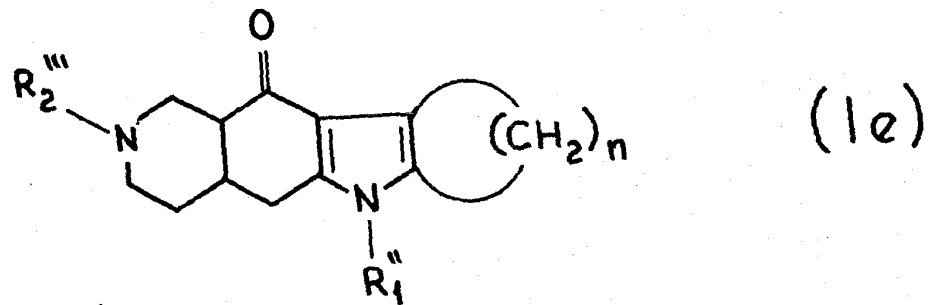
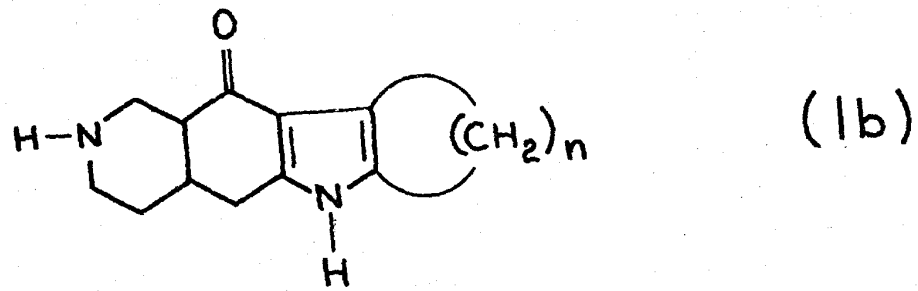
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

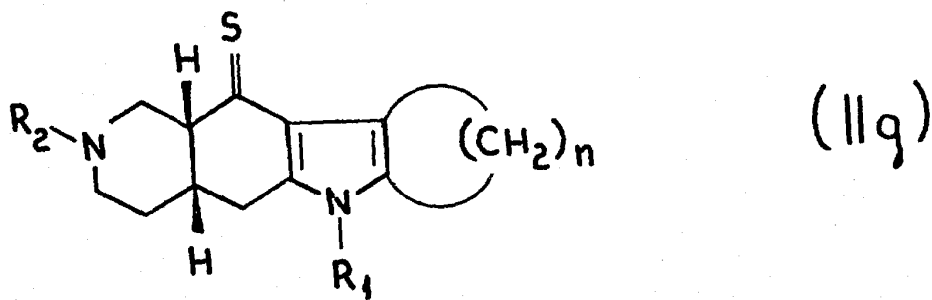
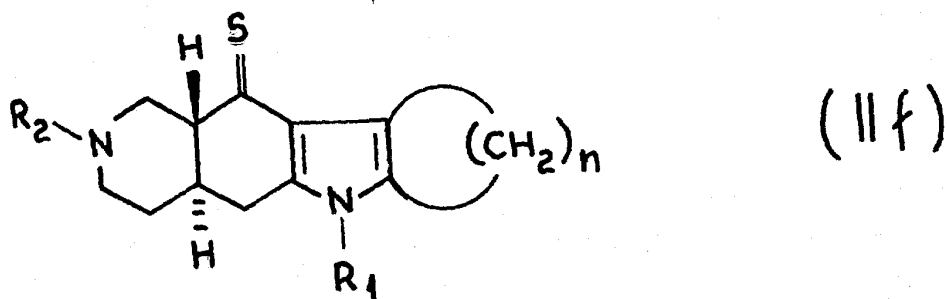
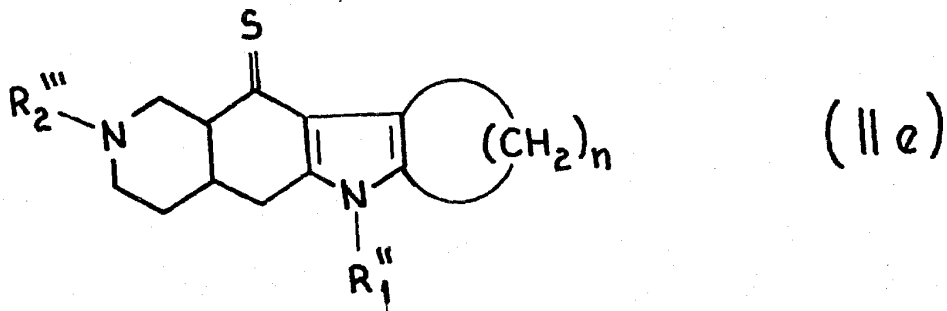
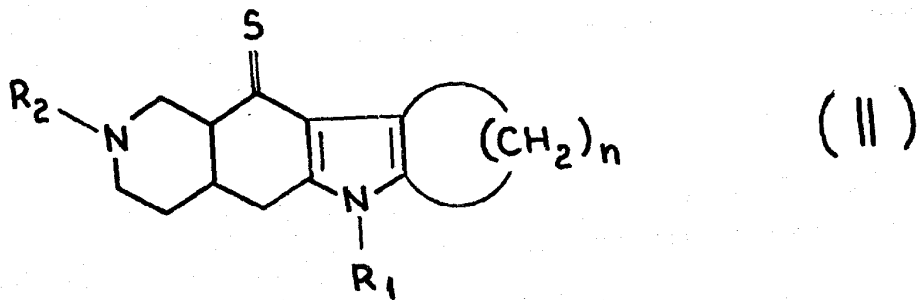
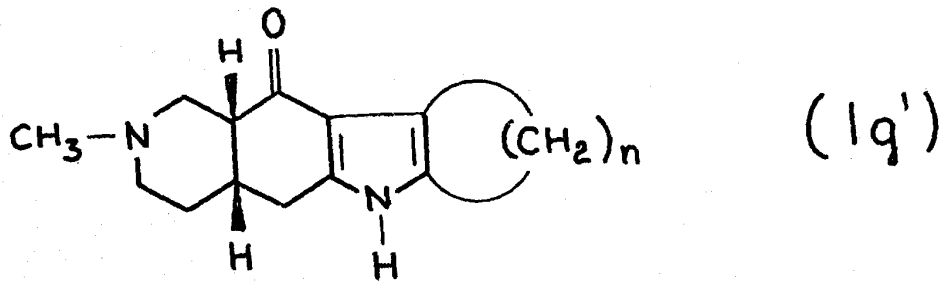
COPYLUX Nyomdaipari és Soksorozító Kiszövetkezet

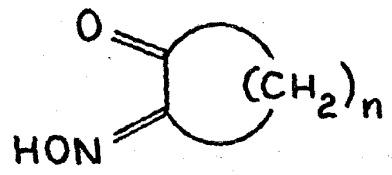




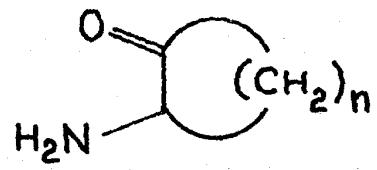




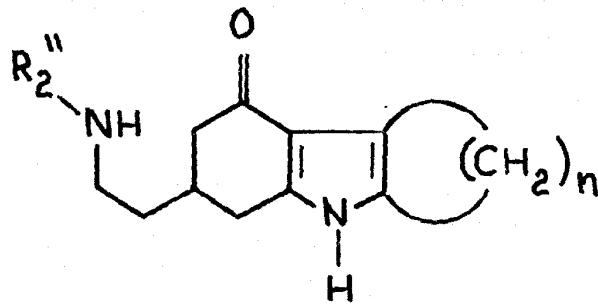




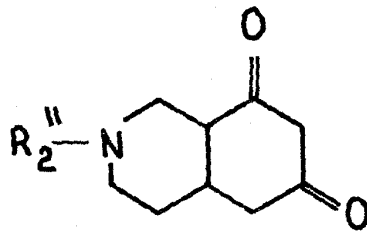
(VII)



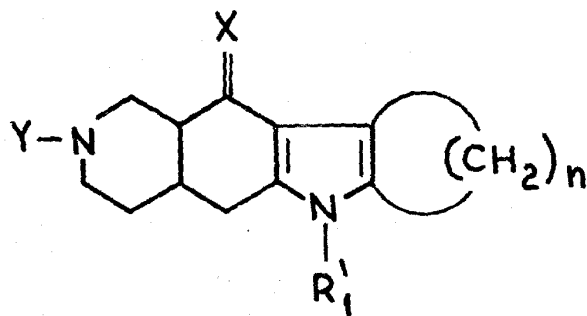
(VIII)



(IX)

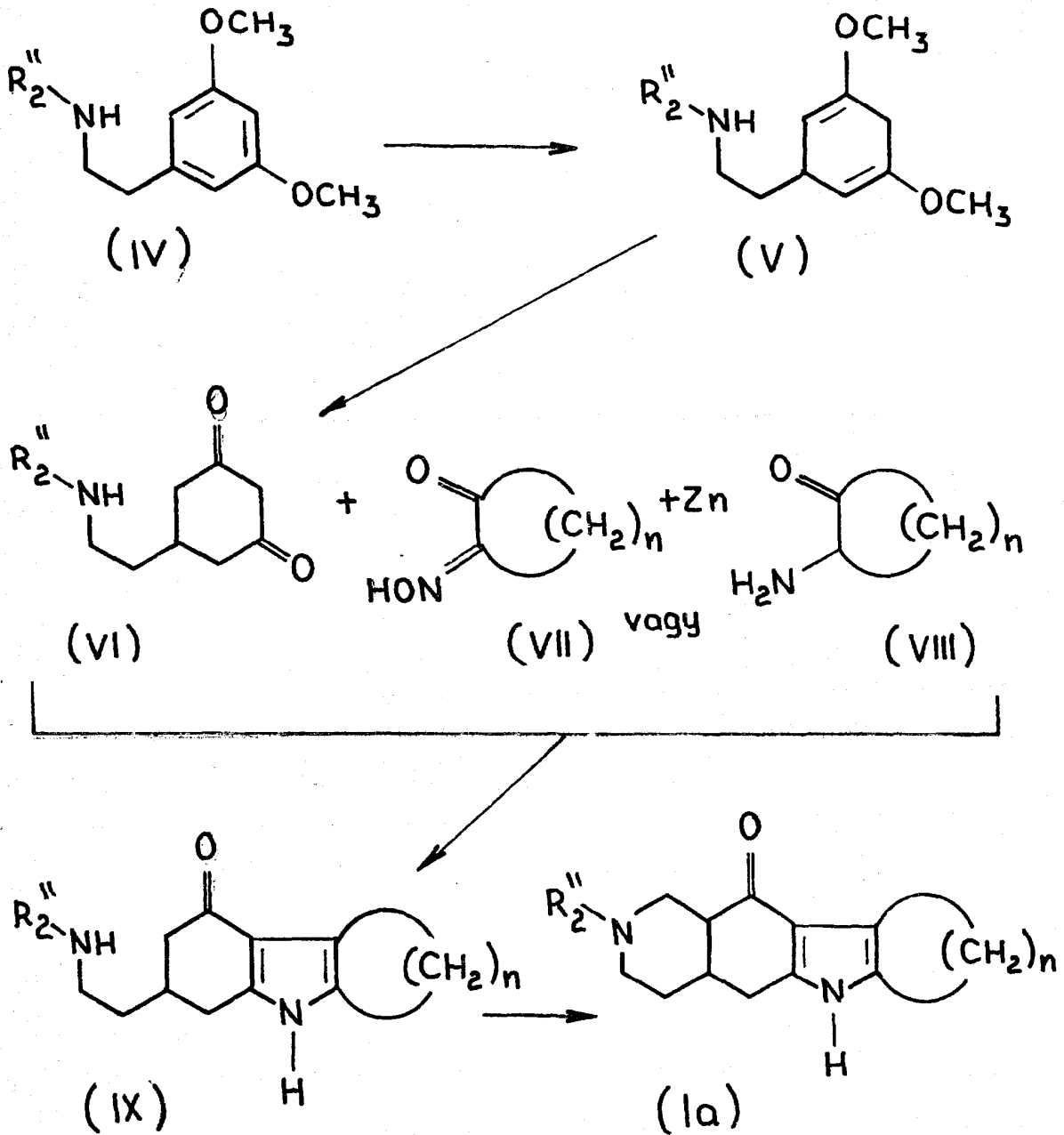


(XII)

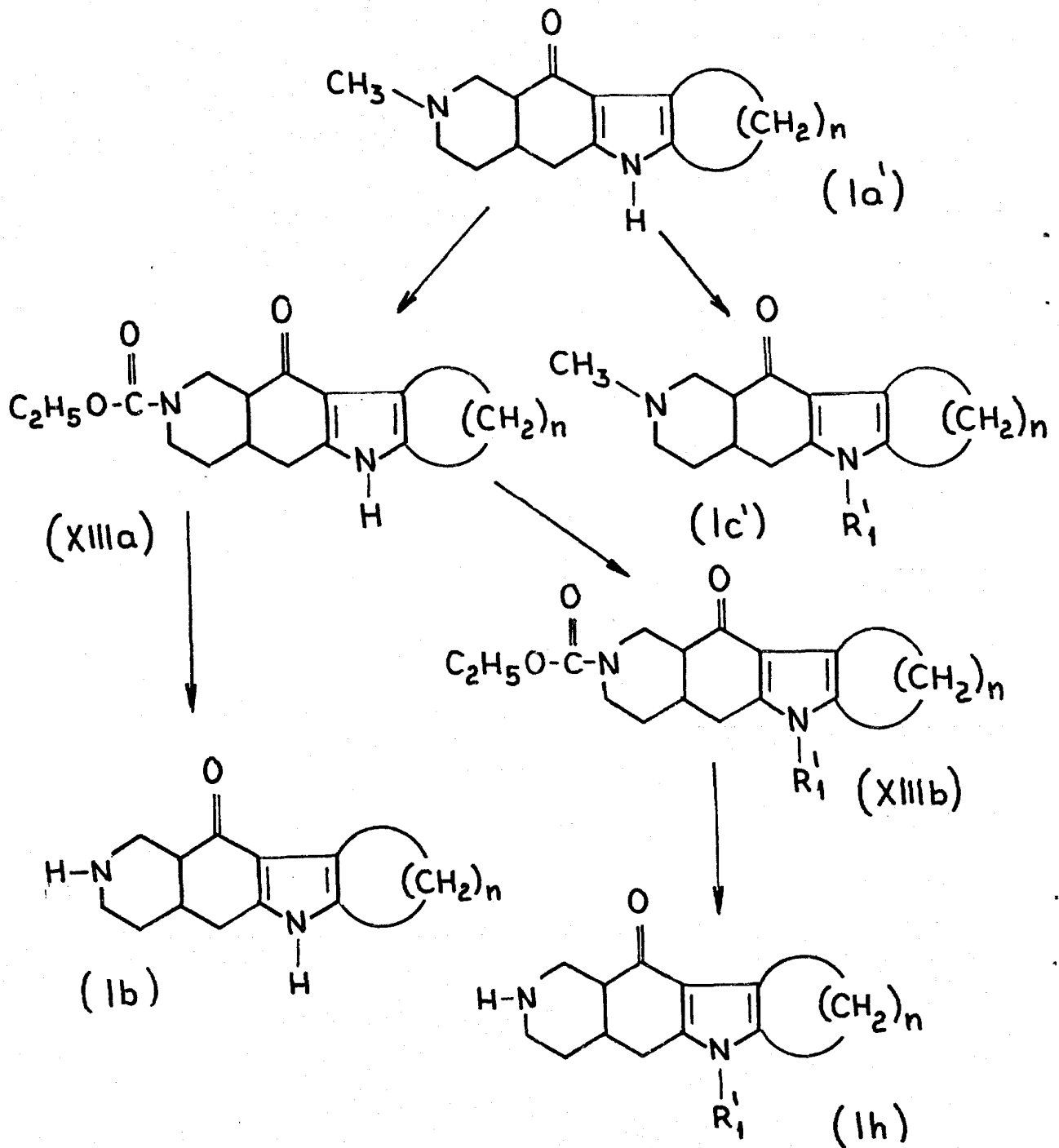


(XIII)

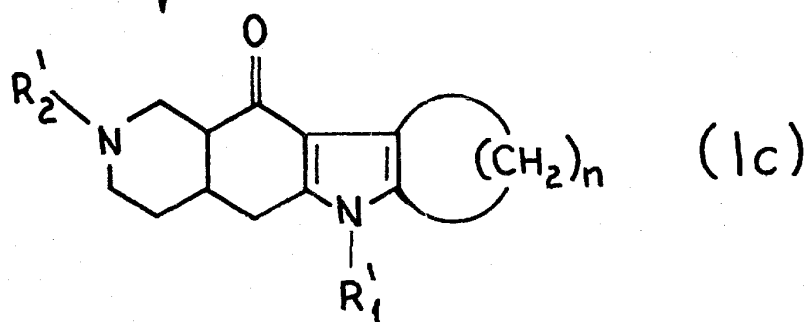
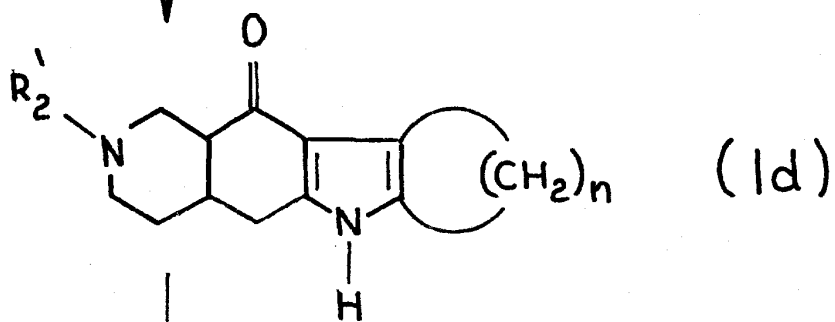
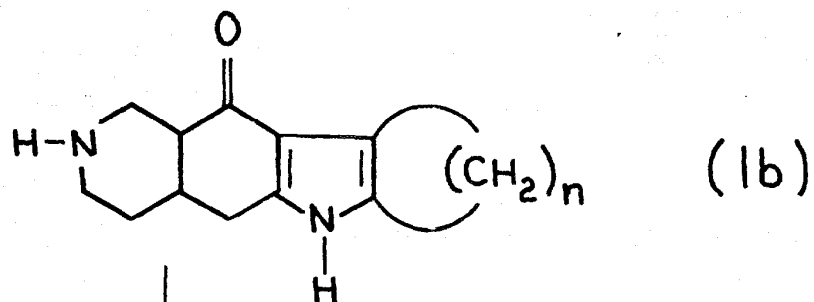
## A reakcióvázlat



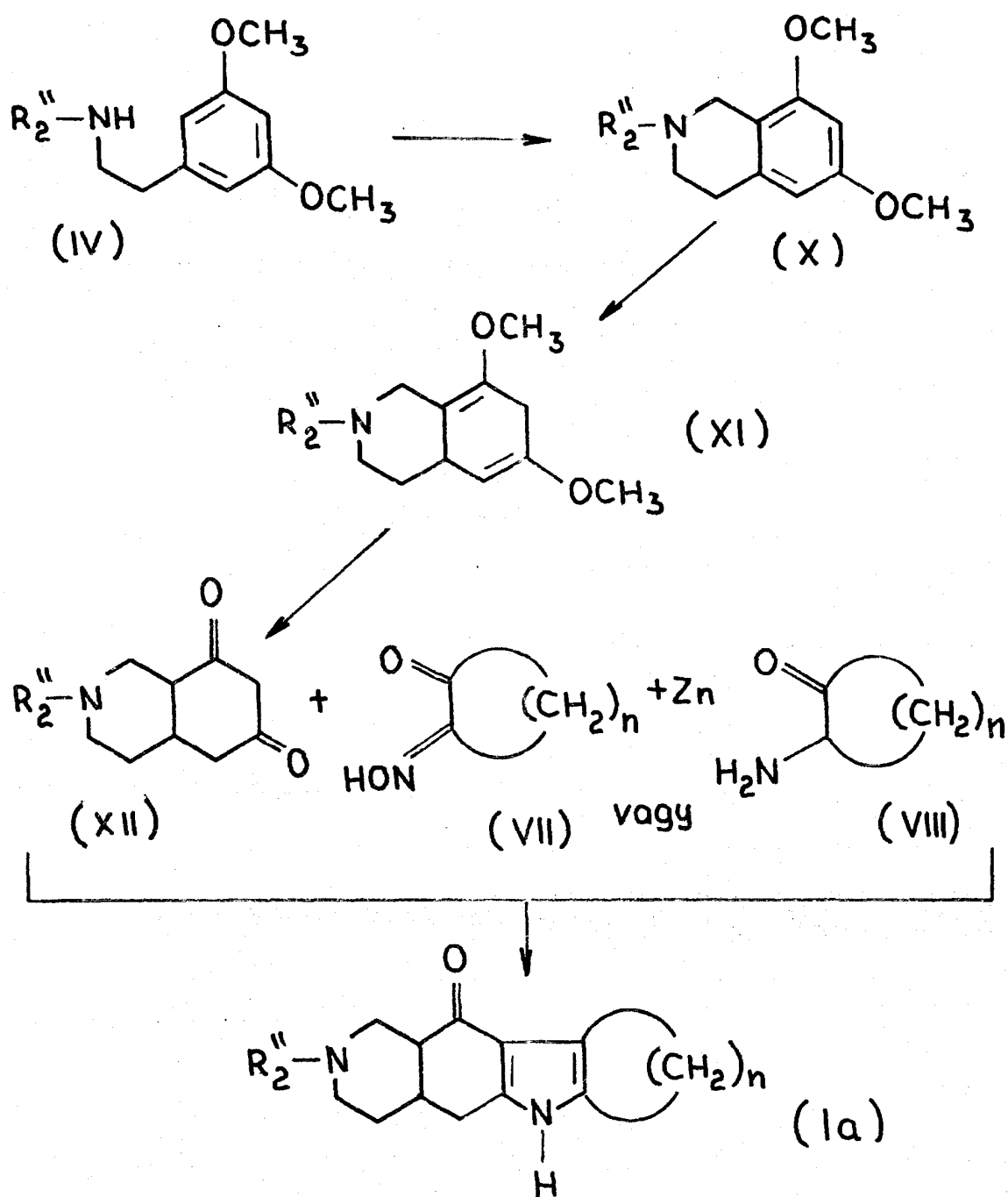
## B reakcióvázlat



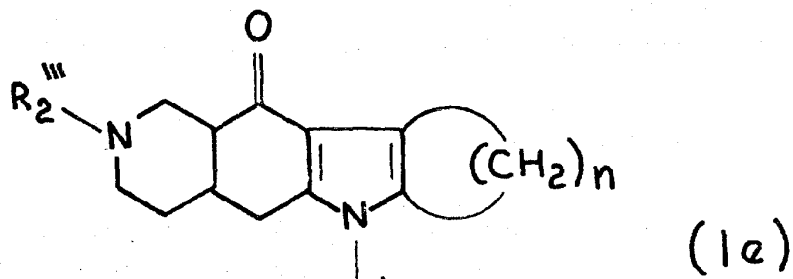
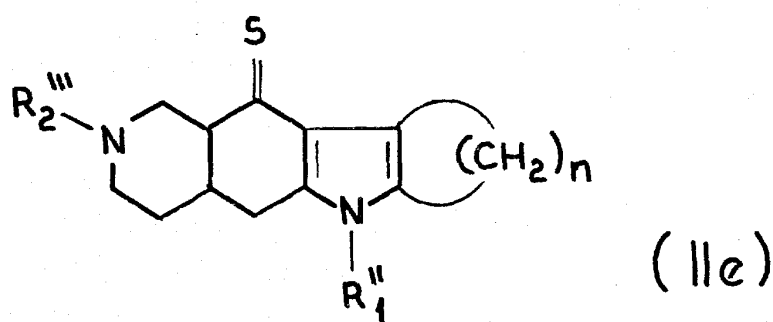
## C reakcióvázlat



## D reakcióvázlat



## E reakcióvázlat

 $P_2S_5$ 

## F reakcióvázlat

