



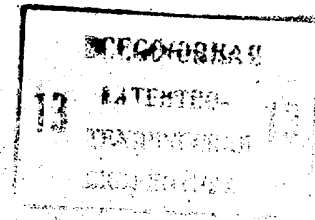
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1072808 A

3(51) C 07 D 471/04//A 61 K 31/47

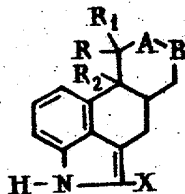
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



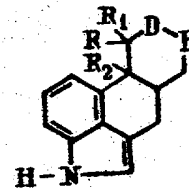
- (21) 2765898/23-04
(22) 22.05.79
(31) 21355/78; 7912970
(32) 23.05.78; 12.04.79
(33) Великобритания
(46) 07.02.84. Бюл. № 5
(72) Дэвид Кристофер Хорвелл и Дэвид Эдвард Таппер (Великобритания)
(71) Лилли Индастриз Лимитед (Великобритания)
(53) 547.833.07(088.8)
(56) 1. Nagasawa and Meites. Proc. Soc. Exptl Bio Med, 1970, № 135,469.
2. Гейлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. М., ИЛ, 1959, с. 84-86.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ.
(57) Способ получения производных изохинолина общей формулы



где А-В - $-\text{CH}_2-\text{NR}_3$ или NR_3-CH_2 ;
 R_3 - водород, метил, этил или бензил; R_1 и R_2 - водород или R_1 и R_2

вместе - химическая связь, при условии, что когда А-В-- NR_3-CH_2 , то R_1 и R_2 - не химическая связь; R_3 - водород, C_1-C_6 -алкил, циклопропил, циклопропилметил, бензил, C_2C_4 -алкенил или ацетил; X - водород или бром, или их солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы

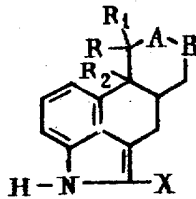


где D-E - $\text{CO}-\text{NR}_3$ или NR_3-CO ; имеет указанные значения, восстанавливают натрий-бис-(метоксиэтокси)-алюминатом или алюмогидридом лития при 0 - 50°C и выделяют целевой продукт, где X - водород, в свободном виде или в виде соли, или при необходимости обрабатывают трибромидом фенилтриметиламмония и выделяют целевой продукт, где X - бром, в свободном виде или в виде соли.
Приоритет по признакам:

23.05.78 при X - водород;
12.04.79 при X - бром.

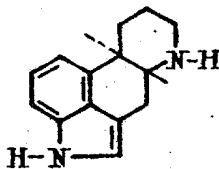
(19) SU (11) 1072808 A

Изобретение относится к способу получения новых производных изохинолина общей формулы



где А-В - $-\text{CH}_2-\text{NR}_3$ или NR_3-CH_2 ; R - водород, метил, этил или бензил; R₁ и R₂ - водород или R₁ и R₂ вместе - химическая связь, при условии, что когда А-В - $-\text{NR}_3-\text{CH}_2$, то R₁ и R₂ вместе - нехимическая связь; R₃ - водород, C₁-C₆-алкил, циклопропил, циклопропилметил, бензил, C₃-C₄-алкенил или ацетил; X - водород или бром, или их солей, обладающих нейролептическим седативным, релаксантным или противорвотным свойством и которые могут найти применение в медицине.

Известны соединения на основе системы колец эрголина



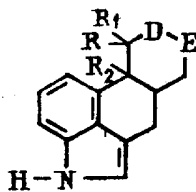
обладающие разнообразной фармацевтической активностью.

Известны эрготамин или 9-эрготен с пептидной боковой цепью, использующийся для лечения мигрени, а также эргокорнин и 2-бром- α -эргокриптин, являющиеся ингибиторами пролактина и роста вызванной диметилбензантраценом опухоли у крыс [1].

Известен способ получения третичных или вторичных аминов восстановлением соединений, содержащих карбамидную группу, комплексными гидридами металлов, например алюминидом лития [2].

Цель изобретения - способ получения новых соединений или их солей, которые обладают нейролептическим, седативным, релаксантным или противорвотным свойствами, и могут найти применение в медицине.

Поставленная цель достигается новыми производными изохинолина формулы I или их солями, которые получают восстановлением соединения общей формулы



где D-E - $\text{CO}-\text{NR}_3$ или NR_3-CO ; где R₃ имеет указанные значения, натрий-бис-(метоксиэтокси)-алюминатом или алкомогидридом лития при 0 - 50°C и выделяют целевой продукт, где X - водород, в свободном виде или в виде соли, или при необходимости обрабатывают трибромидом фенилтриметиламмония и выделяют целевой продукт, где X - бром, в свободном виде или в виде соли.

Новые производные изохинолина формулы I применяются как в форме свободного основания, так и в виде кислой аддитивной соли. Кислые аддитивные соли являются фармацевтически наиболее приемлемыми нетоксичными аддитивными солями с подходящими кислотами, такими как неорганические, например хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, серная или фосфорная кислоты, или органические, такие как органические карбоновые кислоты, например гликолевая, малеиновая, оксималеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, салициловая, о-ацетоксибензойная, никотиновая, или азоникотиновая кислоты, или органические сульфокислоты, такие как метансульфонная и этансульфоновая кислоты, 2-оксиэтансульфокислота, толуол-парасульфокислота и нафталин-2-сульфокислота.

Кроме кислых аддитивных фармацевтически приемлемых солей, применяются и другие аддитивные кислые соли, например пикриновая или щавелевая, которые могут служить в качестве промежуточных продуктов при очистке соединений или получении других фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей, или для идентификации, характеристики или очистки оснований.

Соединения формулы I обладают полезной по отношению к центральной нервной системе активностью и низкой токсичностью. Активность их подтверждается интенсивными испытаниями на животных с использованием таких методов, как продуцирование катаlepsии, блокировка обусловленных ею реакций и изменение стереотипного поведения крыс, вызванного амфетамином. В частности, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые кислые аддитивные соли являются соединениями, активно воздействующими на центральную нервную систему и обладающими нейролептическими, седативными, релаксантными или противорвотными свойствами. Эти свойства, сочетающиеся с высоким терапевтическим показателем, полезны при лечении определенных видов психических заболеваний, таких как шизофрения и острая мания.

Предлагаемые соединения эффективны в широком интервале доз, при этом необходимая потребляемая доза их зависит от используемого соединения, подлежащего лечению заболевания и типа и размеров млекопитающих. При лечении используют дозы 0,05 - 10,0 мг/кг в день, в том числе при лечении взрослых людей - 0,2 - 5,0 мг/кг.

Пример 1. Получение 1-бензоил-4-ацетонил-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-она.

Метиллитий (4 мл; 0,052 М) в тетрагидрофуране (20 мл), дистиллированный из алюмогидрида лития, охлаждают до -25°C . Добавляют диизопропиламин (0,8 мл; 0,006 М) и перемешивают до прекращения выделения газа. Раствор охлаждают до -70°C и добавляют в виде одной порции 1-бензол-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-он (1,4 г; 0,004 М), нагревают до -20°C и перемешивают до образования прозрачного коричневого раствора в течение 45 мин. Охлаждают до -70°C и добавляют по каплям 2-нитропропен (0,5 г; 0,006 М), нагревают до -30°C и перемешивают в течение 2 ч. Добавляют хлорную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивают 18 ч, после чего переливают в воду (100 мл) экстрагируют в этилацетат, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Хроматографией на силикагеле 30 (50% смесь этилацетата и гексана) и кристаллизацией из метанола получают целевое соединение с выходом 0,6 г (47%). Т.пл. $117-119^{\circ}\text{C}$.

Пример 2. 1-Бензоил-4-(2-оксобутил)-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-он получают аналогично примеру 1 из бензоил-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-она и 2-нитробутена в виде некристаллизующегося масла с выходом 66%, Т.кип. 120°C при диаметре трубки 0,05 мм.

Пример 3. 1-Бензоил-4-(2-оксопентил)-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-он получают аналогично примеру 2 в виде масла.

Пример 4. Получение 1-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-она.

1-бензоил-4-ацетонил-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(4Н)-он (1,3 г; 0,004 М) в этаноле (100 мл) в атмосфере азота обрабатывают гидроокисью калия (2,0 г) и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь переливают в смесь льда и всдь, экстрагируют хлороформом и сушат сульфа-

том магния. Добавляют уксусный ангидрид (1 мл) для осушения экстракта и перемешивают 1 ч. Экстракт выпаривают досуха и кристаллизацией из смеси этилацетата и гексана получают целевой продукт с выходом 0,6 г (64%) и Т.пл. $180-182^{\circ}\text{C}$.

Пример 5. 1-Ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-он получают аналогичным образом из 1-бензоил-4-(2-оксобутил)-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(6Н)-она с выходом 57%, Т.пл. $223-225^{\circ}\text{C}$.

Пример 6. 1-Ацетил-6-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-он аналогично получают из 1-бензоил-4-(2-оксопентил)-1,2,2а,3-тетрагидробенз(сд)индол-5(6Н)-она с выходом 38% и Т.пл. $168-169^{\circ}\text{C}$.

Пример 7. Получение оксима 1-ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-она.

1-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-он (200 мг) солянокислый гидроксилламин (100 мг) и ацетат натрия (50 мг) в метаноле (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, целевой продукт выделяют фильтрацией и промывают водой. Выход 200 мг (95%). Структура подтверждена данными масс- и ЯМР-спектроскопии.

Пример 8. Оксим-1-ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-он получают аналогично из 1-ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-она с выходом 95%. Т.пл. выше 320°C (с разложением).

Пример 9. 1-Ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-fg)индан-7(6Н)-он окси (200 мг) в полифосфорной кислоте (2 мл) перемешивают и нагревают до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой, экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат сульфат магния и выпаривают досуха. Кристаллизацией из метанола получают целевой продукт с выходом 160 мг (90%) и Т.пл. $300-305^{\circ}\text{C}$ (с разложением).

Пример 10. 1-Ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-fg)изохинолин-8(7Н)-он получают аналогичным способом из оксима 1-ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-она с выходом 180 мг (90%) и Т.пл. $214-216^{\circ}\text{C}$.

Пример 11. 1-Ацетил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-fg)индан-7(6Н)-он (2,2 г; 0,0087 М) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) перемешивают и нагревают до 60°C . Добавляют амид натрия (0,6 г; 0,0087 М)

с последующей добавкой по каплям концентрированной серной кислоты (2 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивают при 60-65°C до прекращения бурного выделения газа. Проводят две другие добавки амида натрия и концентрированной серной кислоты для полного превращения исходного материала. Реакционную смесь затем переливают в смесь льда и насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагируют в хлороформ, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Кристаллизацией из метанола получают целевой продукт с выходом 1,7 г (73%) и т.пл. 300-305°C (с разложением).

Пример 12. 1-Ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают аналогично описанному из 1-ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол (3,4-*fg*) индан-7(6Н)-она (75%), т.пл. 214-216°C.

Пример 13. 1-Ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают аналогично из 1-ацетил-8-этил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол (3,4-*fg*) индан-7(6Н)-она с выходом 85%. т.пл. 213-215°C.

Пример 14. Получение 1-ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она.

1-Ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он (140 мг; 0,0005 М) добавляют к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (дисперсия 50%; 30 мг; 0,0006 М) в диметилформамиде (10 мл) при 60°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, охлаждают до 10°C и добавляют иодистый метил (100 мг; 0,0007 М). Перемешивание продолжают в течение 30 мин, реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Гелевой продукт кристаллизуют из этилацетата, выход 60 мг (37%). Структура подтверждена данными масс-спектрометрии.

Пример 15. 1-Ацетил-7,9-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (3,4-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 75%, т.пл. 210-212°C.

Пример 16. Получение 1-ацетил-7-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она.

1-Ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он (2,7; 0,01 М) и бромид ацетилтриме-

тиламмония (3,7 г; 0,01 М) суспендируют в тетрагидрофуране (50 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Добавляют иодистый метил (3 г; 0,02 М) и 50%-ный NaOH (50 мл) и смесь перемешивают. Реакционную массу переливают в ледяную воду, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Хроматографией на силикагеле 30 при элюировании 10-ным метанолом в хлороформе и кристаллизацией из этилацетата получают целевое соединение с выходом 1,3 г (48%) и т.пл. 250-255°C.

Пример 17. 1-Ацетил-7-9-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 58%, т.пл. 210-212°C.

Пример 18. 1-Ацетил-9-этил-7-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он аналогичным образом получают из 1-ацетил-9-этил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 61%, т.пл. 179-180°C.

Пример 19. 1-Ацетил-9-метил-7Н-пропил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 91%. т.пл. 75-78°C.

Пример 20. 1-Ацетил-7-н-гексил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 81%, т.пл. 82-84°C.

Пример 21. 1-Ацетил-7-аллил-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают из 1-ацетил-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 40%, т.пл. 135°C.

Пример 22. 1-Ацетил-7-(3,3-диметилпропен-2-ил)-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 71%, т.пл. 89-90°C.

Пример 23. 1-Ацетил-7-циклопропилметил-9-ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-он получают из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол (4,3-*fg*)-изохинолин-8(7Н)-она с выходом 42%, т.пл. 177-180°C.

Пример 24. 1-Ацетил-7-бензил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол

(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-этил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 30% и Т.пл. 215-218°C.

Пример 25. 1-Ацетил-7,9-диметил-1,2,3,4,5,9,10-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично примеру 14 за исключением того, что реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 3 ч. Т.пл. 233-235°C.

Пример 26. Получение 1-ацетил-7-9-диметил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она.

1-Ацетил-7,9-диметил-1,2,3,4,9,10-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он (100 мг) в этаноле (20 мл) гидрогенизируют при 4,21 кг/см² над окисью платины (10 мг) в течение 4 ч. Катализатор удаляют фильтрацией, а растворитель в вакууме. Кристаллизацией из смеси ацетонитрила и диэтилового эфира получают целевое соединение с Т.пл. 204-206°C.

Пример 27. Получение 7-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндола(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она.

1-Ацетил-7-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он (100 мг) в этаноле (20 мл) обрабатывают 50%-ным раствором едкого натра (5 мл) и перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь переливают в воду со льдом, экстрагируют в хлороформ, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Сырой 7-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он растворяют в ацетоне и перемешивают 18 ч с двуокисью марганца на активированном угле (1 г). Двуокись марганца удаляют фильтрацией, а раствор выпаривают досуха. Кристаллизацией из этилацетата получают целевой продукт в виде кристаллов, структура которого подтверждается данными масс-спектроскопии.

Пример 28. 7,9-Диметил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7,9-диметил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с Т.пл. 237-239°C.

Пример 29. 9-Этил-7-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогичным образом из 1-ацетил-9-этил-7-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидро(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 53%, Т.пл. 246-249°C.

Пример 30. 9-Метил-7-н-пропил-1,4,5,6-тетрагидроиндол

(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-метил-7-н-пропил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 36%, Т.пл. 192-195°C.

5. Пример 31. 7-Н-гексил-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7-н-гексил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 35%, Т.пл. 139-141°C.

10. Пример 32. 7-Аллил-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7-аллил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 55%.

15. Пример 33. 7-(3,3-диметилпропен-2-ил)-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7-(3,3-диметилпропен-2-ил)-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 48% и Т.пл. 225-230°C.

20. Пример 34. 7-(3,3-диметилпропилметил-9-этил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7-циклопропилметил-9-этил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с Т.пл. 213-215°C.

25. Пример 35. 7-Бензил-1,4,6,5-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7-бензил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с выходом 47%, Т.пл. 207-208°C.

30. Пример 36. 7,9-Диметил-1,4,5,6,9,10-гексагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-7,9-диметил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-она с Т.пл. 217-219°C.

35. Пример 37. Получение 7-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндола(4,3-ig)изохиолина малеината.

50. 7-Метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-ig)изохиолин-8(7H)-он (600 мг) растворяют в сухом бензоле (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Затем добавляют натрий-бис(метоксиэтокси)-алюминий (Red-al) в виде 70%-ного раствора в бензоле (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой, экстрагируют в этилацетат, промывают и сушат сульфатом магния. Добавляют малеиновую кислоту (0,1 г) в этилацетате (5 мл) и соль кристаллизуют, получая 220 мг (79%) продукта с Т.пл. 200-202°C.

65.

Пример 38. 7,9-Диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин получают аналогично из 7,9-диметил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она. Т.пл. 166-169°C.

Пример 39. Малеинат-9-этил-7-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 9-метил-7-метил-1,4,6,5-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 80% и Т.пл. 175-177°C.

Пример 40. 9-Метил-7-н-пропил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина малеинат получают аналогично описанному из 9-метил-7-н-пропил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 76% и Т.пл. 130-132°C.

Пример 41. 7-н-гексил-9-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина малеинат получают аналогично из 7-н-гексил-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 75% и Т.пл. 149-151°C.

Пример 42. Малеинат-7-аллил-9-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин получают аналогично из 7-аллил-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 80% и Т.пл. 153-155°C.

Пример 43. 7-(3,3-Диметилпропан-2-ил)-9-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина малеинат получают аналогично из 7-(3,3-диметилпропан-2-ил)-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 80% и Т.пл. 105-106°C.

Пример 44. Малеинат-7-циклопропилметил-9-этил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 7-циклопропилметил-9-этил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она.

Пример 45. Малеинат-7-бензил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 7-бензил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с выходом 61% и Т.пл. 206-208°C.

Пример 46. Малеинат-7,9-диметил-1,4,5,6,7,8,9,10-октагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 7,9-диметил-1,4,5,6,9,10-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она.

Пример 47. 1,4,5,6-Тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-он.

1-Ацетил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-он (100 мг) в этаноле (5 мл) и перемешивают 18 ч. Реакционную смесь пе-

реливают в ледяную воду, экстрагируют в хлороформ, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Сырой 1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-он растворяют в ацетоне и перемешивают 18 ч с двуокисью марганца на активированном угле (1 г). Двуокись марганца удаляют фильтрацией и раствор выпаривают досуха. Кристаллизацией из этилацетата получают целевой продукт с Т.пл. 142-144°C. Структура соединения подтверждена комбинированными данными, полученными при анализе ИК-УФ- и масс-спектров.

Пример 48. 9-Метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-он получают аналогично из 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с Т.пл. 198°C (этилацетат).

Пример 49. Получение 7-циклопропилацетамидо-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она.

К раствору 9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она (40 мг) в хлористом метилена (10 мл) добавляют триэтиламин (5 капель) и хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (4 капли). Реакционную смесь перемешивают 4 ч, разбавляют хлористым метиленом, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Кристаллизацией из этилацетата получают целевой продукт.

Пример 50. 1,4,5,6,7,8-Тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-он (20 мг) растворяют в сухом бензоле (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Добавляют 70%-ный раствор в бензоле (0,1 мл) и перемешивают 2 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют в хлороформ, промывают содой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Сырой амид растворяют в этилацетате (5 мл) и добавляют малеиновую кислоту (10 мг) в этилацетате (1 мл). Кристаллический продукт собирают фильтрацией.

Пример 51. Малеинат-9-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она с Т.пл. 198-200°C.

Пример 52. Малеинат-7-циклопропилметил-9-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолина получают аналогично из 7-циклопропилацетамид-9-метил-1,4,5,6-тетрагидроиндол(4,3-*fg*) изохинолин-8(7H)-она.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Пример 53. Получение 4,5-дигидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-она.

1-Бензил-4-ацетонил-1,2,3,4-тетрагидробенз(с_d)индол(4Н)-он (1,3 г; 0,004 М) в этаноле (100 мл) в атмосфере азота обрабатывают едким кали (2 г) и нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь переливают в воде со льдом, экстрагируют в хлороформ, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Сырой 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(4,3-*fg*)индан-7(6Н)-он растворяют в ацетоне (50 мл) и перемешивают с двуокисью марганца на активированном угле в течение 36 ч. Двуокись марганца удаляют фильтрацией и раствор выпаривают досуха. Кристаллизацией из смеси хлороформа и этилацетата получают целевой продукт в виде твердого кристаллического вещества.

Пример 54. 8-Метил-4,5-дигидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-он получают аналогично из 1-бензоил-4(2-оксобутил)-1,2,2а,3-тетрагидробенз(с_d)индол-5(4Н)-она с выходом 30% и Т.пл. 257-259°C.

Пример 55. Оксим-4,5-дигидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-она (200 мг), солянокислый гидроксил-амин (100 мг) и ацетат натрия (50 мг) в *n*-пропаноле (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 18 с. Реакционную смесь разбавляют хлороформом, фильтруют через набивку из глинозема и выпаривают досуха. Кристаллизацией из четыреххлористого углерода получают целевое соединение с выходом 150 мг (75%).

Пример 56. Оксим-8-метил-4,5-дигидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-он получают аналогично из 8-метил-4,5-дигидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-она с Т.пл. 190-200°C.

Пример 57. Получение 1-ацетил-7-окси-8-метил-,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индана.

1-Ацетил-8-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-он (100 мг) в этаноле (100 мл) с окисью платины (10 мг) гидрируют при давлении 4,219 кг/см² до прекращения поглощения водорода. Катализатор удаляют фильтрацией, а раствор выпаривают досуха. Кристаллизацией из этанола получают целевое соединение с выходом 80 мг (80%), Т.пл. 223-224°C.

Пример 58. Получение 1-ацетил-8-метил-2,3,4,5,8,9-гексагидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-она.

1-Ацетил-7-окси-8-метил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-(50 мг) в ацетоне

(10 мл) перемешивают и обрабатывают реагентом Джонса (1 мл). Перемешивание продолжают 18 ч и добавляют избыточный метанол для разложения избытка реагента. Затем реакционную смесь выпаривают досуха и распределяют в воде и хлороформе, растворитель отделяют, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Получают целевой продукт, который кристаллизуют из этилацетата с выходом 68%, Т.пл. 171-172°C.

Пример 59. Получение 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидроиндол(3,4-*gh*)изохинолин-7(6Н)-она.

1-Ацетил-8-метил-2,3,4,5,8-гексагидро-1Н-индол(3,4-*fg*)индан-7(6Н)-он (100 мг) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) перемешивают и нагревают до 50°C. Затем добавляют азид натрия (40 мл) с последующей добавкой концентрированной серной кислоты (0,1 мл). Перемешивание продолжают до прекращения выделения газа при 50-55°C. Дальнейшая добавка азид-натрия и концентрированной серной кислоты обеспечивает полное превращение исходного материала. Реакционную смесь переливают в смесь льда и насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагируют в хлороформ, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Кристаллизацией из этилацетата получают целевой продукт, Т.пл. 224-226°C.

Пример 60. Получение 9-метил-1,4,5,6,9,20-гексагидроиндол(3,4-*gh*)изохинолин-7(8Н)-она.

1-Ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидроиндол(3,4-*fg*)изохинолин-7(8Н)-он (100 мг) в этаноле (10 мл) перемешивают при комнатной температуре. Добавляют 50%-ный раствор едкого натра (5 мл) и перемешивание продолжают 18 ч. Реакционную смесь выливают затем в ледяную воду, экстрагируют в хлороформ, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Получают целевой продукт, структура которого подтверждена данными ЯМР- и масс-спектров.

Пример 61. Получение 1-ацетил-8,9-диметил-1,2,3,4,5,9,10-октагидроиндол(3,4-*gh*)изохинолин-7(8Н)-она.

Раствор 1-ацетил-9-метил-1,2,3,4,5,9,10-октагидроиндол(3,4-*gh*)изохинолин-7(8Н)-она (100 мг) и гидрида натрия (20 мг) в сухом диметилформамиде (20 мл) перемешивают в атмосфере азота и нагревают до 60°C в течение 30 мин. Реакционную массу охлаждают до 10°C и добавляют иодис-

тый метил (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивают 30 мин и разбавляют водой. Экстракцией хлороформом, промывкой водой, сушкой сульфатом магния и выпариванием досуха получают целевое соединение, которое кристаллизуют из этилацетата. Т.пл. 184-186°С.

Пример 62. Получение 8,9-диметил-1,4,5,6,9,10-гексагидроиндол(3,4-gh)изохинолин-7(8H)-она.

1-Ацетил-8,9-диметил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидроиндол(3,4-gh)изохинолин-7(8H)-он (0,3 г) в уксусной кислоте (10 мл) и концентрированной соляной кислоте (10 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь переливают в ледяную воду, подщелачивают эдким натром, экстрагируют в хлороформ, промывают, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Полученное твердое вещество белого цвета снова растворяют в ацетоне (20 мл) и добавляют двуокись марганца на активированном угле (3 г). Смесь перемешивают 10 ч, катализатор отфильтровывают, раствор выпаривают в вакууме и кристаллизацией из этилацетата получают целевой продукт с Т.пл. 250-252°С.

Пример 63. Получение 8,9-диметил-1,4,5,9,10-гексагидроиндол(3,4-gh)изохинолина.

8,9-Диметил-1,4,5,6,9,10-гексагидроиндол(3,4-gh)изохинолин-7(8H)-он (50 мг) растворяют в сухом бензоле (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Добавляют "Red-Al"(0,1 мл). Раствор перемешивают 2 ч, переливают в холодную воду, экстрагируют хлороформом, промывают водой, сушат сульфатом магния и выпаривают досуха. Получают целевой продукт, структура которого подтверждена анализом ЯМР-и масс-спектров.

Пример 64. 7,9-Диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-ig)изохинолин (700 мг) растворяют в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляют трибромид фенилтриметиламмония (1,1 г). Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, разбавляют водой, подщелачивают раствором гидроксида натрия, экстрагируют этилацетатом, промывают, сушат и выпаривают досуха. Неочищенный продукт хроматографируют на глиноземе и после выпаривания получают 500 мг твердого вещества белого цвета. Его снова растворяют в этаноле и добавляют малеиновую кислоту (0,3 г). Раствор кипятят с эфиром до появления кристаллов, 2-бром-7,9-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидроиндол(4,3-ig)изохинолин (соль малеиновой кислоты) отфильтровывают. Т.пл. 194-196°С.

Редактор Т.Мермелштейн Составитель Т.Якунина
 Техред М.Тепер Корректор И.Муска

Заказ 161/55, Тираж 410 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4