



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

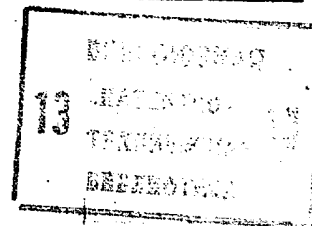
(19) **SU** (11) **1014474** **A**

3(5D) С 07 D 471/04 // А 61 К 31/47

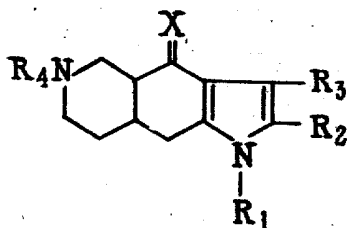
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



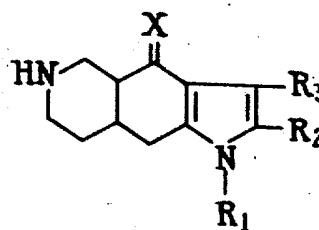
- (21) 2819251/ 3250149/23-04
(22) 02.03.81
(23) 08.10.79
(31) 950947; 73813
(32) 13.10.78; 10.09.79
(33) США
(46) 23.04.83. Бюл. № 15
(72) Лео Бергер и Гэри Ли Олсен (США)
(71) Ф. Хоффманн-Ля Рош унд Ко, АГ (Швейцария)
(53) 547.833.7.07. (088.8)
(56) 1. Вейганд К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 413.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКТАГИДРО-1Н-ПИРРОЛО[2,3-*g*]-ИЗОХИНОЛИНОВ В ВИДЕ ИХ РАЦЕМИЧЕСКОЙ СМЕСИ, ЦИС-И ТРАНС-ИЗОМЕРОВ, В СВОБОДНОМ ВИДЕ ИЛИ В ВИДЕ СОЛИ.
(57) Способ получения октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолинов общей формулы



где R_1 - водород;
 R_2 - водород; (C_1-C_3) -алкил, пропенил, ацетил или бензил;
 R_3 - водород, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или фенил;
 R_4 - (C_1-C_4) -алкил, окси (C_2-C_6) -алкил, фенил, *n*-хлорфенил, *n*- (C_4) -алкилфенокси- или *n*-хлорфенокси- $(C_2-$

$C_3)$ -оксиалкил, *n*-фторбензоил- (C_1-C_3) -алкил, (C_4-C_5) -алкоксикарбонилалкил, фенил-*n*-метоксифенил-*n*-хлорфенил- или дифенил- (C_1-C_4) -алкил, пропенил, C_4-C_6 -циклоалкилалкил, *n*-фторфенилкарбоксамидэтил, C_3 -алканойлалкил, трицикло-3,3,1,1-(3,7)-декан-1-ил-(2-оксоэтил)- C_4 -алкенилоксиалкил, фенилпропенил, феноксипропил, *N*-метилпирролидин-этил, диметиламиноэтил, (4-морфолин-ил)этил, диоксипропил или (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил) метил;

X - кислород или сера, в виде их рацемической смеси, цис- и транс-изомеров, в свободном виде или в виде соли, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_1 , R_2 , R_3 и X имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

R_4-Y

где Y - хлор или бром;
 R_4 - имеет указанные значения, и целевой продукт выделяют в виде их рацемической смеси, цис- и транс-изомеров, в свободном виде или в виде соли.

(19) **SU** (11) **1014474** **A**

Приоритет по признакам:

13.10.78 при R_2 - водород, (C_1-C_3) -алкил, пропенил, бензил;

R_3 - водород, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил;

R_4 - (C_1-C_4) -алкил, окси- (C_2-C_6) -алкил, фенил, η -хлорфенил, η -(C_4)-алкилфенокси, η -хлорфенокси- (C_2-C_3) -оксиалкил, η -фторбензоил- (C_1-C_3) -алкил, (C_4-C_5) -алкоксикарбонилалкил, фенил- η -метоксифенил- η -хлорфенил, дифенил- (C_1-C_4) -алкил, пропенил- (C_4-C_5) -циклоалкилалкил;

$X = O$;

10.09.79 при R_2 - ацетил;
 R_3 - фенил;

R_4 - фторфенилкарбоксамидэтил, (C_3) -алканойлалкил, трицикло-3,3,1,1-(3,7)-декан-1-ил-2-оксоэтил- (C_4) -алкилоксиалкил, фенилпропенил, феноксипропил, N -метилпирролидинилэтил, диметиламиноэтил, (4-морфолинил)этил, диоксипропил и-(2,2-диметил-1,3-диоксалон-4-ил)-метил;

$X = S$

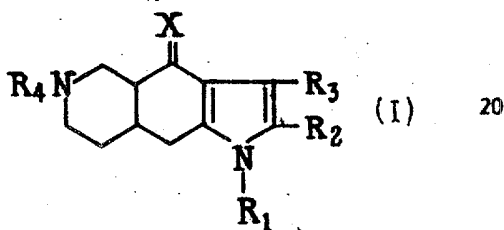
1

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных соединений - октагидро-1Н-пирроло[2,3- q]изохинолинов, которые могут найти применение в медицине.

Известен способ алкилирования вторичных аминов галоидпроизводными алкилов [1].

Цель изобретения - способ получения новых соединений - октагидро-1Н-пирроло[2,3- q]изохинолинов, обладающих фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения октагидро-1Н-пирроло[2,3- q]изохинолинов общей формулы



где R_1 - водород;

R_2 - водород, (C_1-C_3) -алкил, пропенил, ацетил, или бензил;

R_3 - водород, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или фенил;

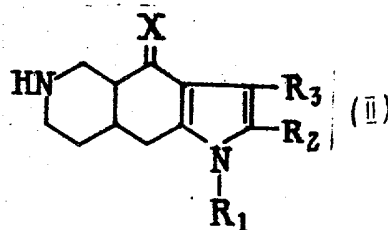
R_4 - (C_1-C_4) -алкил, окси- (C_2-C_6) -алкил, фенил, η -хлорфенил, η -(C_4)-алкилфенокси- или η -хлорфенокси- (C_2-C_3) -оксиалкил, η -фторбензоил- (C_1-C_3) -алкил, (C_4-C_5) -алкоксикарбонилалкил, фенил- η -метоксифенил- η -хлорфенил- или дифенил (C_1-C_4) -алкил, пропенил, (C_4-C_6) -циклоалкилалкил, η -фторфенилкарбоксамидэтил, (C_3) -ал-

2

каноилалкил, (трицикло)-3,3,1,1-(3,7)-декан-1-ил(2-оксоэтил)- (C_4) -алкилоксиалкил, фенилпропенил, феноксипропил, N -метилпирролидинилэтил, диметиламиноэтил, (4-морфолинил)этил, диоксипропил или (2,2-диметил-1,3-диоксалон-4-ил)метил;

X - кислород или сера,

в виде их рацемической смеси, цис- и транс- изомеров, в свободном виде или в виде соли, заключающимся в том, что соединение общей формулы



где R_1, R_2, R_3 и X имеют указанные значения,

25 подвергают взаимодействию с соединением формулы



где Y - хлор или бром,

R_4 имеет указанные значения, и целевой продукт выделяют в виде рацемической смеси, цис- и транс-изомеров, в свободном виде или в виде соли.

Пример 1. Получение 3-этил-2-метил-6-(2-пропенил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- q]изохинолин-4-она.

Смесь из 0,470 г (2,03 ммоль) 3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она, 0,5 г (4,13 ммоль) аллилбромида и 0,85 г (6,16 ммоль) карбоната калия в 35 мл ацетона перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток (0,53 г) хроматографируют на колонке с окисью алюминия III степени активности с получением 0,40 г продукта, который обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода и получают гидрохлорид. Последний перекристаллизовывают из этанола-этилацетата с получением гидрохлорида названного соединения в виде белого вещества с т.пл. 214-217°C.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 64,24; Н 8,25; N 8,81; Cl 11,15.

$C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$

Найдено, %: С 64,50; Н 8,48; N 8,96; Cl 11,37.

Примеры 1а-22. Согласно способу, описанному в примере 1, из указанных 4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она и галогенида получают соединения, приведенные в табл. 1. Данные спектрального анализа, полученные от каждого соединения, соответствуют их структуре. Точки плавления соответствуют свободному основанию или указанному гидрохлориду. Выделенные соединения представляют собой 4а, 8а-транс-изомеры.

Пример 2. Получение 3-этил-2-метил-6-(2-окси-2-фенилэтил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она.

0,83 г (3,58 ммоль) смеси 3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она и 0,51 г (4,22 ммоль) окиси стирола в 25 мл метанола нагревают до температуры дефлегмации в течение 2,5 ч, охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток хроматографируют на колонке из Alumina III с получением 0,69 г сырого продукта. Перекристаллизацией из этилацетата-этанола получают 0,195 г названного продукта в виде белого твердого вещества с т.пл. 218,5-220°C.

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 74,97; Н 8,01; N 7,95

$C_{22}H_{28}N_2O_3$

Найдено, %: С 74,87; Н 7,92;

N 7,95

Примеры 2а-е. Согласно способу, описанному с примере 2, из указанных 3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она и эпоксида получают соединения, приведенные в табл. 2. Данные спектрального анализа, полученные от каждого соединения, соответствуют их структуре. Точки плавления соответствуют свободному основанию или указанному гидрохлориду. Выделенные соединения представляют собой 4а,8а-транс-изомеры.

Пример 3. Разделение рацемического 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она.

1,20 г рацемического свободного основания, полученного по примеру 4, растворяют в метаноле и добавляют 0,74 г раствора d-(+)-винной кислоты в метаноле. Затем раствор концентрируют и два раза перекристаллизовывают из метанола. Потом кристаллический d-(+)-тарترات обрабатывают гидроокисью аммония с освобождением свободного основания, которое затем обрабатывают безводным эфирным хлористым водородом с получением гидрохлорида. После двукратной перекристаллизации из этанола и высушивания при 80°C и под давлением 0,005 мм получают 0,15 г (-)-энантиомера в виде белого кристаллического вещества с т.пл. 240-245°C.

Вращение: $[\alpha]_D^{25} - 120,78^\circ$ (с 0,81%, вода).

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 62,70; Н 8,24; N 9,75.

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

Найдено, %: С 62,44; Н 8,33; N 9,67.

Маточные растворы после кристаллизации d-(+)-тартрата обрабатывают гидроокисью аммония с освобождением свободного основания, которое затем обрабатывают 0,46 г раствора l-(-)-винной кислоты в метаноле. Раствор затем концентрируют и два раза перекристаллизовывают из метанола, превращают в свободное основание и гидрохлорид описанным образом с получением 0,10 г (+)-энантиомера в виде белого кристаллического вещества с т.пл. 240-244°C.

Вращение: $[\alpha]_D^{25} + 121,38^\circ$ (с 0,44%, вода).

Элементный анализ:

Вычислено, %: С 62,70; Н 8,24;

Н 9,75.

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

Найдено, %: С 63,02; Н 8,20;

Н 9,88.

Пример 4. Получение N-(2,3-этил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-2-метил-4-оксо-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-6-ил(этил)-4-фторбензамида.

Названный продукт получают двухчасовым нагреванием 3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она и 1-(4-фторбензоил)-азиридина в смеси бензола и метанола. Сырой продукт кристаллизуют из этанола с получением белого твердого вещества с т.пл. 252-253°C. Исходный азиридин получают из азиридина и хлористого и-фторбензоила и бикарбоната натрия в воде.

Пример 5. Ингредиенты для изготовления капсул приведены в табл. 3.

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу и крахмал смешать в подходящем смесителе, измельчить в подходящей мельнице, смешать с тальком и стеаратом магния и подать в машину, изготавливающую капсулы.

Пример 6. Ингредиенты для изготовления таблеток (прямое прессование) приведены в табл. 4.

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу, авицель и модифицированный крахмал смешать 10-15 мин в подходящем смесителе, добавить предварительно смешанный стеарат магния и смешивать еще 4 мин и спрессовать в прессе.

Пример 7. Ингредиенты для изготовления таблеток (влажное гранулирование) приведены в табл. 5.

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу, модифицированный крахмал и предварительно желатинированный крахмал смешать в подходящем смесителе, гранулировать с водой, высушить и измельчить, смешать со стеаратом магния и спрессовать в подходящем прессе.

Проведены биологические испытания полученных октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолинов.

Например, дрессированных крыс помещают в экспериментальную камеру,

снабженную ответным рычагом, стальным решетчатым дном для нанесения ударов электрическим током и громкоговорителем для передачи слуховых

раздражителей. Каждое испытание состоит из 15 секундного предупреждающего сигнала (условный раздражитель), после которого следует сигнал такой же длительности, который сопровождается электрическим ударом (безусловный раздражитель: 1,0 мА 350 В.А.С.). Крысы могут прекратить испытание в любой момент нажатием на ответный рычаг. Поступление ответа во время первоначального 15 секундного предупредительного сигнала заканчивает испытание до нанесения электрического удара и рассматривается как реакция избегания, в то время как ответ, поступающий во время нанесения удара рассматривается как реакция бегства. Испытания повторяются через каждые 2 мин в течение 1-часового испытательного сеанса (30 испытаний на сеанс).

Дрессированные крысы надежно сохраняют свое исходное поведение, направленное на избегание электрических ударов (0-3 промахов на сенс). Соединения вводят крысам за определенное время до проведения испытаний, а именно минимум 3-4 крысам на каждую дозу целой серии доз. Во время проверочных сеансов крысам вводят только индифферентную основу препарата. Проверочный и испытательный сеансы чередуются в течение каждой недели, причем каждое животное служит контролем для самого себя.

Сеанс разделяют на три последовательных 20-минутных отрезка (по 10 испытаний). В каждом отрезке подсчитывают сумму ответов, полученных от всех животных при заданной дозе.

Для каждого отрезка определяют число испытаний, в которых крысы не показывали реакции избегания (блокировка реакции избегания - БРИ) или реакции бегства (блокировка реакции бегства - БРБ) с указанием максимального числа каждой реакции на дозу.

Это число выражается в процентах от общего числа испытаний в одном отрезке. Доза, необходимая для 50%-ой блокировки реакции избегания (БРИ 50), определяется с помощью линии регрессии дозы по действию, составленной по методу наименьших квадратов. Самую низкую дозу, которой получают 20%-ную блокировку реакции бегства

(БРБ 20), считают с диаграммы доза - действие. С помощью полученных значений составляют диаграмму, определяя процентное действие против логарифмического значения дозы.

Предлагаемые антипсихотические вещества можно отличить от других видов лекарственных средств, действующих на поведение крыс в описанных испытаниях, по более широкому расстоянию между дозами, блокирующими реакцию избегания, и дозами, блокирующими реакцию бегства. Имеется существенная и весьма значительная взаимосвязь между клинической действенностью антипсихотических лекарств с известными терапевтическими назначением и свойствами и их действенностью в этих испытаниях. Следовательно, предлагаемые соединения формулы (I) можно применить для терапевтических целей дозами в пределах, соответствующих их действенности в указанных испытаниях

Если в качестве испытуемого вещества применяют гидрохлорид 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она, который показывает DL_{50} , например, у мышей при дозе в 350 мг/кг перорально нейролептическая активность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 0,7 мкг/кг перорально и 0,095 мг/кг подкожно. У (-)-энантиомера названного соединения нейролептическая активность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 0,48 мг/кг перорально.

Аналогично, если в качестве испытуемого вещества применяется гидрохлорид 2,3,6-триметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она, нейролептическая активность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 0,48 мг/кг перорально.

Аналогично, если в качестве испытуемого вещества применяется N-(2)3-этил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-2-метил-4-оксо-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-6-ил(этил)-4-фторбензамид, нейролептическая активность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 3,5 мг/кг перорально.

Аналогично, если в качестве испытуемого вещества применяется 3-этил-2-метил-6-(4-)-4-фторфенил-(4-оксобутил)-4,6а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он, нейролептическая актив-

ность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 0,19 мг/кг перорально.

Аналогично, если в качестве испытуемого вещества применяется 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-тион, нейролептическая активность наблюдается при $БРИ_{50}$ в 0,94 мг/кг перорально.

Соединения формулы (I) и их фармакологически совместимые соли обладают антипсихотическим действием, которое по своему качеству соответствует действию галоперидола, трифторперазина и молиндона, известных своими терапевтическими назначениями и свойствами. Таким образом, соединения формулы (I) в сочетании с антипсихотическими лекарствами известной действенности и надежности проявляют специфический тип активности.

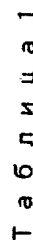
Соединения формулы (I) и их фармакологически совместимые соли можно применять в виде обычных фармацевтических препаратов. Подходящие оральные единичные дозы колеблются в пределах 0,05-50 мг и подходящие суточные оральные дозы для теплокровных животных - 0,001-10 мг/кг в сутки. Для каждого теплокровного животного, однако, специфические дозы и частота их приема могут быть разными и определяются в зависимости от индивидуальной потребности и по профессиональному опыту лица, применяющего формулы (I) или его фармакологически совместимую соль или следящего за их применением. Кроме того, частота приема любой формы дозировки будет варьировать в зависимости от количества активного вещества, содержащегося в лекарстве, и от требований фармакологической ситуации.

Для предлагаемого применения соединения формулы (I) и их фармакологически совместимые соли перерабатывают в препараты, пригодные для орального или парентерального введения, причем применяют обычные инертные вспомогательные лекарственные вещества, например в таблетки, суспензии, растворы и т.п. Кроме того, соединения формулы (I) могут быть переработаны и введены в виде подходящих твердых или мягких капсул. Инертные вспомогательные лекарственные вещества, применяемые для переработки соединений формулы (I) и их фармакологически совместимых солей в

препараты, пригодные для орального и парентерального введения, известны. К таким вспомогательным лекарственным веществам неорганического или органического происхождения относятся, например, вода, желатина, лактоза, крахмал, стеарат, магнезия, тальк,

растительные масла, камеди, полиалкиленгликоли и т.д.

Кроме того, в состав препаратов можно включить еще и консерванты, стабилизаторы, смачиватели, эмульгаторы, соли, изменяющие осмотическое давление, буферы и т.п.

1a
$$\triangle - \text{CH}_2 \text{ Cl}$$

C 66,22	C 66,22	215-9°
H 8,15	H 8,35	
N 8,58	N 8,36	
Cl 10,58	Cl 10,51	

Нагре-
вание
с обрат-
ным хо-
лодиль-
ником в
ацетоне -

c1ccccc1CCl
$$\text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3$$

Нагре-
вание
с обрат-
ным хо-
лодиль-
ником в
ацетоне.

С 70,27	С 70,49	193-7	Этанюла
Н 7,58	Н 7,33		
Н 7,81	Н 7,72		
С 19,88	С 19,88		

2

Продолжение табл. 1

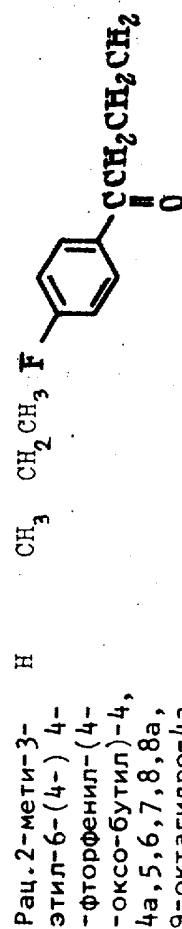
Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Темпера- тура плав- ления, °C	Выкри- сталли- зовано из	Условия реакции	
						Вычисле- но, %	Найдено, %			Темпера- тура	Время, ч

13

1в	Н	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂	СВ	С 71,25	С 71,03	184-3	Этил-	Дефлег-	20 (в 3-пен-
Рац. 2-метил-									ацета-	мация	таноне)
-3-этил 6-						Н 9,63	Н 9,73		та		
(2-) диметил-						Н 13,85	Н 13,66				
аминоэтил-											
- 4,4а,5,6,											
7,8,8а,9-											
-октагидро-											
-4а,8а-транс-											
-1Н-пирроло											
[2,3g]изохи-											
нолин-4-он											

1014474

14

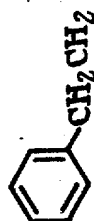


продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллиз.	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

1д

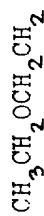
Рац. 2-метил-3-этил-6-(2-фенилэтил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а-8а-транс-1Н,пирро-Н-ло [2,3- δ]изохинолин-4-он



Br	C 78,53	C 78,53	239-40	Этил-ацетата-этанол	То же	2 (в 3-пен-таноне)
	H 8,39	H 8,40				
	N 8,33	N 8,35				

1е

Рац. гидрохлорид 2-метил-3-этил-6-(2-этоксипирро-Н-ло [2,3- δ]изохинолин-4-он



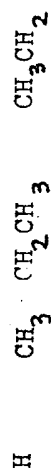
Br	C 63,42	C 63,13	213-5	Этанол-ацетата	Этанол-Дефлегма	2 (в 3-пен-таноне)
	H 8,57	H 8,71				
	N 8,21	N 8,17				
	Cl 10,40	Cl 10,64				

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Темпера- тура плавл- ения, °C	Выкрис- талли- зовано из	Условия реакции	
						Вычисле- но, %	Найдено, %			Темпера- тура	Время, ч

1 ж

Рац. 3,5-ди-
этил-2-ме-
тил-4,4а,5,
6,7,8,8а,
9-октагидро-
-4а,8а-транс-
-1Н-пирроло
[2,3-*g*]изо-
хинолин-4-он



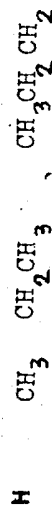
Br

C 73,81 C 73,91 228-30 Этанол То же 3 (в аце-
тоне)
H 9,29 H 9,30
N 10,76 N 10,84

1014474

13

Рац. 3-этил-2-
метил-6-про-
пил-4,4а,5,6,
7,8,8а,9-ок-
тагидро-4а,
8а-транс-
-1Н-пирроло-
-[2,3-*g*]изо-
хинолин-4-он



Br

C 74,41 C 74,29 226-8 Этанол Дефлег- 13 (в 3-пен-
H 9,55 H 9,40 мация таноне)
N 10,21 N 10,21

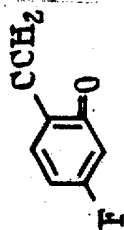
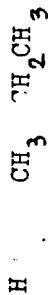
18

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	X	Элементный анализ		Темпера- тура плавл- ения, °C	Выкрис- талли- зовано из	Условия реакции	
					Вычисле- но, %	Найдено, %			Темпера- тура	Время, ч

1к

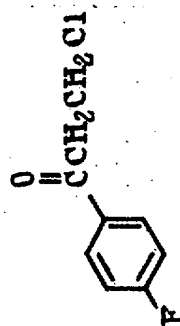
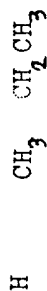
Рац. 2-метил-
-3-этил-6-
(1-) 4-фтор-
фенил -2-ок-
сэтил -4,4а,
5,6,7,8,8а,
9-октагидро-
-4а,8а-транс-
-1Н-пирроло-
[2,3-*g*]изо-
хинолин-4-он



Cl C 71,72 C 71,44 209-13 Этанол То же 3 (в 3-пен-
таноне)
H 6,84 H 6,80
N 7,60 N 7,47

1л

Рац. 2-метил-3-
-этил-6-(3-) 4-
-фторфенил(-3-
-оксопропил)-
-4,4а,5,6,7,
8,8а,9-окта-
гидро-4а,8а-
-транс-1Н-
-пирроло
[2,3-*g*]изохи-
нолин-4-он



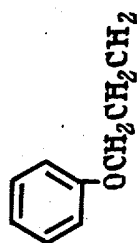
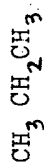
Cl C 72,23 C 72,24 208-10 Этанол Дефлег- 3 (в 3-пен-
H 7,12 H 7,00 маця таноне)
N 7,32 N 7,19

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

1м

Рац. 3-этил-2-метил-6-(3-фенилоксипропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-4а,8а-транс-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



Br

C 75,37 H 8,24 N 7,64
C 75,64 H 8,18 N 7,52

202-3

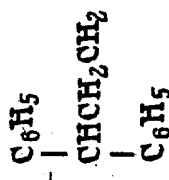
Этанола

То же

2 (в 3-пен-таноне)

1н

Рац. 6-(3-дифенилпропил)-3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



Cl

C 81,65 H 8,03 N 6,57
C 81,60 H 7,85 N 6,72

220-2

Этанола

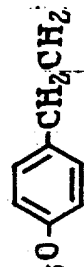
Дефлегмация

17 (в 3-пен-таноне)

1014474

1о

Рац. 3-этил-6-(2-метокси-4-фенил-этил)-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



Cl

C 75,37 H 8,25 N 7,64
C 75,05 H 8,41 N 7,73

255-7

Этанола

То же

24 (в 3-пен-таноне)

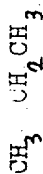
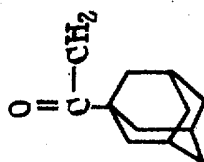
24

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

1п

3-Этил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-окта-Н-гидро-2-метил-6-(2)-трицикло(3,3,1,1)3,7-декан-1-ил(2-оксо-этил)-4а,8а-транс-1Н-пироло-[2,3-*q*]изохинолин-4-он



H

Br

C 76,43

H 8,88

N 6,86

237-40

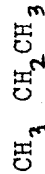
Этанола

Дефлегмация

3 (в 3-пентаноне)

1р

Рац. 3-этил-2-метил-6-(2-метилпропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло-[2,3-*q*]изохинолин-4-он



H

Br

C 74,96

H 9,79

N 9,71

213-15

Этанола

То же

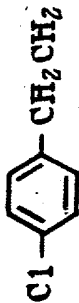
10 (в 3-пентаноне)

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
					Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

1с

Рац. 3-этил-6-(2-хлорфенил)-(-этил)-2-метил-4,4а,5,6,7,8,9-оксагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло-[2,3-г]изохинолин-4-он



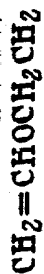
Cl C 71,24 C 71,25
H 7,34 H 7,16
N 7,55 N 7,63

264-7

1,4-Ди-Дефлег-20 (в 3-пен-оксана магия таноне)

1т

Рац. 3-этил-6-2-этенил-оксид(этил)-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-оксагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло-[2,3-г]изохинолин-4-он



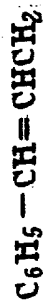
Cl C 71,49 C 71,31
H 8,67 H 8,59
N 9,26 N 9,25

174-7

То же 10 (в 3-пен-нитрила таноне)

1у

Рац. 3-этил-2-метил-6-(3-фенил-2-пропенил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-оксагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло-[2,3-г]изохинолин-4-он



Br C 79,27 C 79,10
H 8,10 H 8,04
N 8,04 N 8,10

218-20

Этанола Дефлег-4 (в 3-пен-магия таноне)

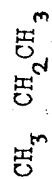
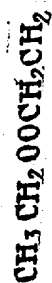
28

1014474

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Темпера- тура плавл- ления, °C	Выкрис- таллизо- вано из	Условия реакции	
						Вычисле- но, %	Найдено, %			Темпера- тура	Время, ч

1ф
Этиловый эфир
4а,8а-транс-3-
-этил-4а,5,7,
8,8а,9-гекса-
гидро-2-метил-
-4-оксо-1Н,4Н-
пирроло [2,3-*g*]
изохинолин-6-
-пропановой
кислоты
1х

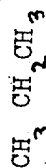
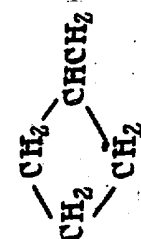


Br C 68,65 C 68,59 180-4 То же 3 (в 3-пен-
таноне)

H 8,49 H 8,50
N 8,43 N 8,55

1014474

Рац.6-(циклобу-
тилметил)-3-этил-
-2-метил-4-а,5,
6,7,8,8а,9-окта-
гидро-4а,8а-транс-
-1Н-пирроло-
[2,3-*g*]изохино-
лин-4-он



Cl C 75,96 C 75,70 222-4 Дефлег-18 (в 3-пен-
мация таноне)

H 9,39 H 9,34
N 9,32 N 9,23

1ц

Рац.6-(4-дифе-
нилбутил)-3-
-этил-2-метил-
-4,4а,5,6,7,8,
8а,9-октагидро-
-4а,8а-транс-
-1Н-пирроло-
[2,3-*g*]изохино-
лин-4-он



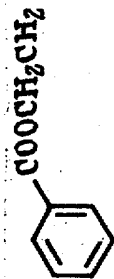
Cl C 81,78 C 81,08 236-8 То же 18(в 3-пен-
таноне)

H 8,24 H 8,16
N 6,36 N 6,36

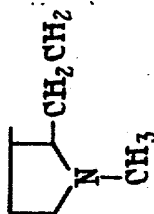
Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
					Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

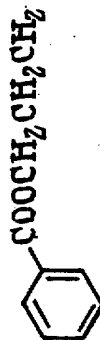
14	Этиловый эфир транс-(2-)-3-этил-4-а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-2-метил-4-оксо-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-6-ил бензойной кислоты	H	CH ₃ CH ₂ CH ₃							
			CH ₃ CH ₂ CH ₃	Br	C 72,60 H 7,42 N 7,36	C 72,31 H 7,58 N 7,22	206-8	Этанола	Дефлег-6 (в 3-пен-мация таноне)	31



15	Рац. 3-этил-2-метил-6-(2-)-метил-2-пирролидинил-(этил)-4-а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-4-он	H	CH ₃ CH ₂ CH ₃							
			CH ₃ CH ₂ CH ₃	Cl	C 73,43 H 9,68 N 12,23	C 73,25 H 9,54 N 12,41	192-4	Этил-ацетата	То же	20 (в 3-пен-таноне)



16	транс-(3-)-3-Этил-4,а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-2-метил-4-оксо-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-6-ил-(пропил)бензоат	H	CH ₃ CH ₂ CH ₃							
			CH ₃ CH ₂ CH ₃	Br	C 73,07 H 7,67 N 7,10	C 73,12 H 7,63 N 7,07	189-90,5	Этанола	Дефлег-8 (в 3-пен-мация таноне)	32

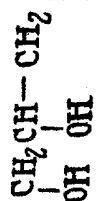
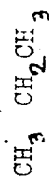


Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизация из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

1аа

Рац. 3-этил-2-метил-6-(2,3-диоксипропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-г]изохинолин-4-он



Cl

C 66,64 C 66,32
H 8,55 H 9,07
N 9,14 N 9,07

210-12

Этанола

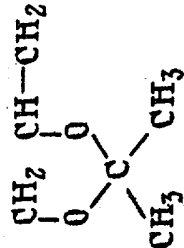
Дефлег-20 (в 3-пен-

33

мация таноне)

1бб

3-Этил-2-метил-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а-транс-1Н-пирроло[2,3-г]изохинолин-4-он



Br

C 69,33 C 69,29
H 8,73 H 8,74
N 8,09 N 8,12

233-5

Этанола

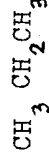
Дефлег-20 (в 3-пен-

1014474

мация таноне)

1вв

Рац. 3-этил-6-(2-4-морфолин)этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а-8а-транс-1Н-пирроло[2,3-г]изохинолин-4-он



Cl

C 69,53 C 69,59
H 9,04 H 9,12
N 12,16 N 12,12

206-8

Этанола

То же 8 (в 3-пен-

34

таноне)

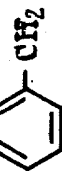
Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

35

1 г

Рац. 6-бензил-2,3-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-4а,8а-транс-пироло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



CH₃ CH₃

Cl

C 77,89 H 7,84 N 9,08
C 77,1 H 7,63 N 9,13

245,5-6 Этанол Дефлег-3 (в ацетоне)

мация

1014474

36

2,6-Диметил-3-изопропил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло[2,3-*g*]изохинолин-4-он

CH₃ CH₃

CH₃

- -

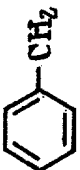
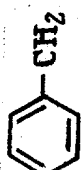
244-247 Этил-ацетата

3,6-Диметил-2-(2-пропенил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пироло[2,3-*g*]изохинолин-4-он

CH₃

221-223 Этил-ацетата

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч
3-Циклопропил-2,6-диметил-4,5,6,7,8,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-4-он	H	CH ₃	-	CH ₃				258-259		Разложение	
2-Бензил-3,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-4-он	H			CH ₃	CH ₃			234-235	-		
2-Бензил-3,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-4-он	H			CH ₃	CH ₃			234-235	-		
6-Метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3- <i>q</i>]изохинолин-4-он	H		H	H	CH ₃			208-210			

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Темпера- тура плавл- ения, °C	Выкрис- талли- зовано из	Условия реакции	
						Вычисле- но, %	Найдено, %			Темпера- тура	Время, ч
Рac. 3,6-диметил- -2(1-оксоэтил)- -4,4а,5,6,7,8, 8а,9-октагидро- 4а,8а-транс-1Н- пирроло[2,3- <i>g</i>] изохинолин-4-он	H	—	CH ₃	CH ₃		C 69,20 H 7,74 N 10,76	C 68,97 H 7,77 N 10,47	243-245			
Рac. 2,6-Диметил- -3-пропил-4,4а, 5,6,7,8,8а,9- октагидро-4а- 8а-транс-1Н-пир- роло[2,3- <i>g</i>]-изохи- нолин-4-она	H	CH ₃	—	CH ₃		C 73,81 H 9,29 N 10,76	C 73,56 H 9,30 N 10,91	250-251			
Рac. 2,6-Диметил- -4-4а,5,6,7,8,8а, 9-октагидро-4а,8а- транс-1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>]-изохино- лин-4-она	H	CH ₃	—	CH ₃		C 71,53 H 8,31 N 12,83	C 71,44 H 8,44 N 12,98	251-263			
3,6-Диметил- -2-(2-пропил)- -4,4а,5,6,7,8, 8а,9-октагидро- -1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>]-изо- хинолин-4-он	H	—	CH ₃	CH ₃		C 64,74 H 8,49 N 9,44 Cl 11,94	C 64,53 H 8,38 N 9,36 Cl 12,16	280 (Раз- ложение)	Метанола		

Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
					Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

41

2,6-Диметил-3-фенил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он

H CH_3  CH_3 CH_3
 С 77,23 Н 7,53 N 9,52 С 77,23 Н 7,53 N 9,54 240 (Раз-Этанол-ложение) этилацетата

1014474

2,3,6-Триметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он

H CH_3 CH_3 CH_3 CH_3
 С 62,56 Н 7,88 N 10,42 С 62,19 Н 7,97 N 10,20 275-280 (Разложение эфирное)

Сl 13,19 Cl 13,41

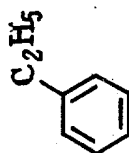
42

Гидрохлорид-3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-она

H CH_3 C_2H_5 CH_3
 196-198 Этанол

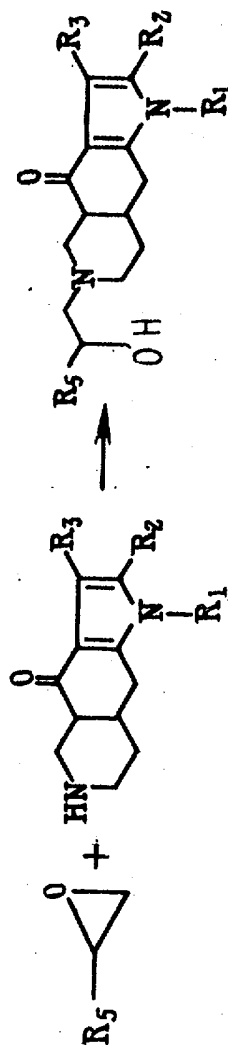
Продолжение табл. 1

Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	Элементный анализ		Темпера- тура плавления, °C	Выкристаллизовано из	Условия реакции	
						Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч
3-Этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло [2,3g]изохинолин-4-тион	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃				194-196	Ацетонитрил		
								(Разложение)			
								ние)			
3-Этил-2-метил-6-(2-фенилэтил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло [2,3g]изохинолин-4-тион	H	CH ₃	C ₂ H ₅					164-166	Ацетонитрил		
								(Разложение)			
								ние)			



Т а б л и ц а 2

45



Пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Элементный анализ		Выкристалли- зовывается из	Условия реакции	
					Вычисле- но, %	Найдено, %		Темпе- ратура	Время, ч
2а									
2-Метил-3- -этил-6-(2- -окси-2)-4- -хлорфенил- -(этил)-4, 4а,5,6,7,8, 8а,9-окта- гидро-1Н- пирроло [2,3- <i>g</i>]изохи- нолин-4-он	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃		C 68,29 H 7,03 N 7,24 Cl 9,16	C 68,11 H 7,03 N 7,18 Cl 9,38	Этанола- этил- ацетата	214-5	Дефлег- 3 (в мета- ноле) мация
2б									
2-Метил-3- -этил-6-(2- -оксиэтил)- -4,4а,5,6, 7,8,8а,9- октагидро- -1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>]изо- хинолин-4-он	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	C 69,53 H 8,75 N 10,14	C 68,93 H 8,78 N 9,96	Этанола	215-8	25 2 (в мета- ноле)

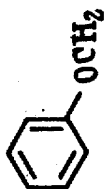
1014474

Примеры	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизуется из	Условия реакции	
					Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

47

2в

Рац. 2-метил-3-этил-6-(2-окси-3)-4-(1,1-диметил-этил)-фенокси (пропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



С 73,94 Н 8,73 N 6,39
 С 73,83 Н 8,84 N 6,30

Этил-ацетата-этанол

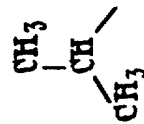
Дефлег- 2 (в метамация ноле)

1014474

48

2г

Рац. 2-метил-3-этил-6-(2-окси-3-метилбутил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло[2,3-*g*]изохинолин-4-он



С 71,66 Н 9,50 N 8,80
 С 71,49 Н 9,72 N 8,77

Этанол-этил-ацетата

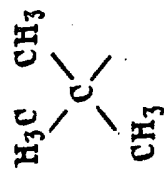
Дефлег- 5 (в этаномация)

Продолжение табл. 2

Примеры	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Элементный анализ		Температура плавления, °C	Выкристаллизуется из	Условия реакции	
					Вычислено, %	Найдено, %			Температура	Время, ч

2д

Рац. 2-метил-3-этил-6-(2-окси-3,3-диметилбутил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло-[2,3-*g*]изохинолин-4-он



С 72,25
Н 9,70
N 8,43

С 72,31
Н 9,73
N 8,20

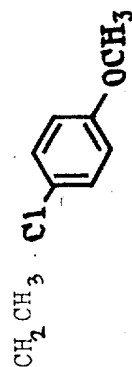
То же

То же

В течение ночи (в метаноле)

2е

Рац. 2-метил-3-этил-6-(2-окси-3-(4-хлорфенокси(пропил) 4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1Н-пирроло-[2,3-*g*]изохинолин-4-он



С 66,26
Н 7,01
N 6,72
Cl 8,50

С 66,11
Н 7,05
N 6,81
Cl 8,26

Этанола

Дефлегмация

3 (в этаноле)

Ингредиенты	Содержание, мг/капсула		
	0,5	5,0	10,0
Гидрохлорид 3-этил-2,6- -диметил-4,4а,5,6,7,8, 8а, 9-октагидро-4а,8а- транс-1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>] изохинолин-4-она	0,5	5,0	10,0
Лактоза	183,5	179,0	218,0
Крахмал	30,0	30,0	50,0
Тальк	5,0	5,0	10,0
Стеарат магния	1,0	1,0	2,0
Всего	220	220	290

Т а б л и ц а 4

Ингредиенты	Содержание, мг/таблетка		
	0,5	5,0	10,0
Гидрохлорид 3-этил-2,6- -диметил-4,4а,5,6,7,8, 8а,9-октагидро-4а,8а- транс-1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>]изохинолин-4-она	0,5	5,0	10,0
Лактоза	85,5	81,0	103,0
Авицель	30,0	30,0	45,0
Крахмал модифицированный	7,5	7,5	10,0
Стеарат магния	1,5	1,5	2,0
Всего	125	125	170

Т а б л и ц а 5

Ингредиенты	Содержание, мг/таблетка		
	0,5	5,0	10,0
Гидрохлорид 3-этил-2,6- -диметил-4,4а,5,6,7,8, 8а,9-октагидро-4а,8а- -транс-1Н-пирроло [2,3- <i>g</i>] изохинолин-4-она	0,5	5,0	10,0
Лактоза	103,5	99,0	148,0
Крахмал модифицированный	10,0	10,0	20,0
Крахмал предварительно желатинированный	10,0	10,0	20,0
Стеарат магния	1,0	1,0	2,0
Всего	125	125	200

Редактор Т. Киселева

Составитель В. Волкова
Техред Т. Фанта

Корректор В. Бутяга

Заказ 3044/68

Тираж 416

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