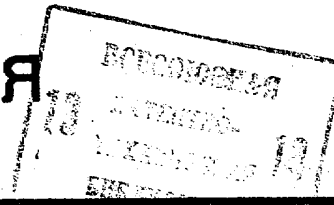




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

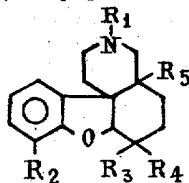


- (21) 2824002/23-04
(22) 01.10.79
(31) 948038; 054447
(32) 02.10.78; 09.07.79
(33) США
(46) 07.12.83. Бюл. № 45
(72) Энгелберт Сиганен (США)
(71) Е.И.Дюпон де Немур энд Компани (США)
(53) 547.831.7.07(088.8)
(56) 1. Вацура К.В. Именные реакции в органической химии. М., "Химия", 1976, с. 177.

2. Гейлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. М., "ИЛ", 1959, с. 639.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКТАГИДРО-1Н-БЕНЗО-(4,5)-ФУРО-[3,2-е]-ИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ СОЛЕЙ.

(57) 1. Способ получения октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолинов общей формулы



где R_1 -H, C_1 - C_{10} -алкил, CH_2R_6 ,

C_2H_4 -- R_7 или $(CH_2)_n$ CN, где $n=1-3$;

R_2 - H, OH, C_1 - C_2 -алкокси или C_2 - C_{12} -ацилокси алкановой кислоты;

R_3 - H, OH, CH_3 , C_1 - C_2 -алкокси, C_2 - C_{12} -ацилокси алкановой кислоты, F или N_3 ;

R_4 - H или F;

R_3 и R_4 - H или вместе - метилен или кетогруппа;

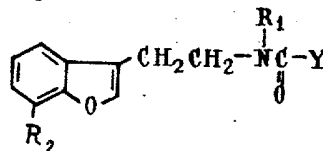
R_5 - H, OH, $OSOCH_3$ или OCH_3 ;

R_6 - C_3C_6 -циклоалкил или $CH=C$ R_8 R_9 ;

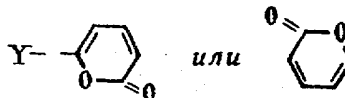
R_7 - C_1 - C_3 -алкил, OCH_3 , Cl, Br или F;

R_8 и R_9 - H, CH_3 , Cl, или их солей,

отличающийся тем, что α -пиронкарбоксамид общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения,



подвергают внутримолекулярной реакции по Дильсу-Альдеру при 150-500°C и полученный циклогександиенлактам каталитически гидрируют в жидкой фазе при 20-100°C с последующим восстановлением полученного соединения в инертном растворителе в жидкой фазе путем взаимодействия с комплексом гидрида металла и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что α -пиронкарбоксамид растворяют в инертном растворителе и выдерживают в жидкой фазе при 150-300°C.

3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что раствор α -пиронкарбоксамиды содержит свободный радикал как ингибитор полимеризации.

4. Способ по пп.1-3, отличающийся тем, что α -пиронкарбоксамид выдерживают в паровой фазе при 300-500°C.

Приоритет по признакам:

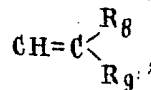
02.10.78 при R_1 -H, C_1 - C_6 -алкил,

CH_2R_6 , C_2H_4 -- R_7 или $(CH_2)_n$ CN,

где $n=1-3$;

- R_2 - Н, ОН, C_1-C_2 -алкокси или C_2-C_{12} -ацилокси алкановой кислоты;
- R_3 - Н, ОН, CH_3 , C_1-C_2 -алкокси, C_2-C_{12} -ацилокси алкановой кислоты, F или N_3 ;
- R_4 - Н или F;
- R_3 и R_4 - Н или вместе - метилен или кетогруппа;
- R_5 - Н, ОН, $OSOCH_3$ или OCH_3 ;

R_6 - C_3-C_6 -циклоалкил или

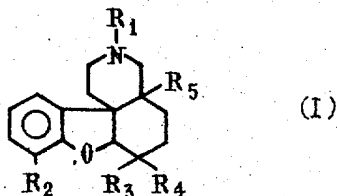


R_7 - C_1-C_3 -алкил, Cl, Br или F;

R_8 и R_9 - Н, CH_3 , Cl , $09.07.79$ при $R_1 - C_7-C_{20}$ -алкил; R_7-OCH_3 , остальные радикалы имеют указанные значения.

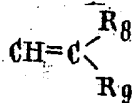
1

Изобретение относится к способу получения новых производных изохинолина общей формулы



где R_1 -Н, C_1-C_{10} -алкил, CH_2-R_6 , C_2H_4 -- R_7 или $(CH_2)_n$ CN, где $n=1-3$;

- R_2 - Н, ОН, C_1-C_2 -алкокси и C_2-C_{12} -ацилокси алкановой кислоты;
- R_3 - Н, ОН, CH_3 , C_1-C_2 -алкокси, C_2-C_{12} -ацилокси алкановой кислоты, F или N_3 ;
- R_4 - Н или F;
- R_3 и R_4 - Н или вместе - метилен или кетогруппа;
- R_5 - Н, ОН, $OSOCH_3$ или OCH_3 ;
- R_6 - C_3-C_6 -циклоалкил или



R_7 - C_1-C_3 -алкил, OCH_3 , Cl , Br или F;

R_8 и R_9 - Н, CH_3 , Cl , или их солей, оказывающих антагонистическое действие в отношении обезболивающих и наркотических средств, а также в качестве промежуточных продуктов.

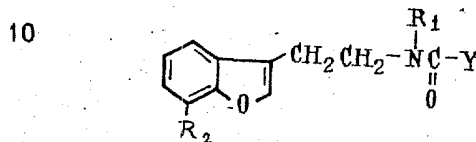
Известна реакция Дильса-Альдера для образования циклических, ациклических и гетероциклических соединений [1].

Известно также восстановление нитрида до амина с помощью алюмогидрида лития [2].

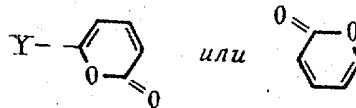
2

Цель изобретения - синтез новых соединений, обладающих ценными свойствами.

Поставленная цель достигается 5 способом получения октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолинов указанной формулы (I), заключающимся в том, что соединение общей формулы



10 где R_1 и R_2 имеют указанные значения,



15 подвергают внутримолекулярной реакции по Дильсу-Альдеру при $150-500^\circ C$ и полученный циклогександиенлактам каталитически гидрируют в жидкой фазе при $20-100^\circ C$ последующим восстановлением полученного соединения в инертном растворителе в жидкой фазе путем взаимодействия с комплексом гидрида металла и выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

30 Преимущественно α -пиронкарбоксамид растворяют в инертном растворителе и выдерживают в жидкой фазе при $150-300^\circ C$, раствор α -пиронкарбоксамиды содержит свободный радикал как ингибитор полимеризации, или α -пиронкарбоксамид выдерживают в паровой фазе при $300-500^\circ C$.

Пример 1. 3-Метил-2,3,4а, $\alpha,5,6,7,8$ -октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, $R_1=Me$; $R_2=H$).

а) 3-Бензофуранэтанол (I; $R_2=H$). Смесь из 71,1 г 3-бензофуранона, 210 г карбометоксиметилентрифенил-фосфорана и 300 мл толуола в течение

8 ч нагревают с обратным холодильником. Растворитель удаляют, остаток перемешивают с эфиром и фильтруют. Фильтрат концентрируют и остаток в течение 2 ч нагревают с обратным холодильником с 300 мл метанола и 300 мл 15%-ного раствора гидроокиси натрия. Охлажденную смесь разбавляют водой и несколько раз экстрагируют хлористым метиленом. После подкисления водяного слоя и экстракции хлористым метиленом получают 88,3 г сырой 3-бензофурануксусной кислоты. Продукт растворяют в 500 мл тетрагидрофурана и добавляют 50 г боран-метилсульфидного комплекса. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре избыток реагента уничтожают, медленно добавляя 100 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Смесь подщелачивают, несколько раз экстрагируют хлористым метиленом и продукт подвергают молекулярной перегонке (температура ванны 110°C, давление 1 мкм), причем получают 65,8 г (76%) 3-бензофуранэтанола.

ЯМР-спектр (в CDC ℓ_3): τ 2,3-3,0 (м, 5); 6,2 (т, J=6 Гц, 2); 7,1 (т, J=6 Гц, 2) и 7,3 (с, 1).

б) N-метил-3-бензофуранэтиламин (II, R₁=Me, R₂=H).

Раствор из 5,03 г 3-бензофуранэтанола и 8 г n-толуолсульфохлорида в 20 мл пиридина в течение недели выдерживают в холодильнике. Большую часть пиридина удаляют под вакуумом, остаток растворяют в эфире и последовательно промывают 5%-ной хлористоводородной кислотой, водой и 5%-ным раствором бикарбоната натрия, затем сушат. После удаления растворителя получают 5,93 г сырого 3-бензофуранэтанола, n-толуолсульфоната, который в течение 4 ч с 8 г метиламина в 25 мл тетрагидрофурана нагревают до 100°C. Смесь концентрируют, подщелачивают водным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют хлористым метиленом. Полученный сырой амин подвергают молекулярной перегонке (ванна 120°C, давление 0,5 мкм) и получают 3,17 г (59% выхода) N-метил-3-бензофуранэтиламина.

ЯМР-спектр (в CDC ℓ_3): τ 2,4-3,0 (м, 5); 7,2 (с, 4); 7,6 (с, 3) и 9,0 (с, 1).

в) N-(3-бензофуранэтил)-N-метил-6-d-пиронкарбоксамид (III, R₁=Me; R₂=H).

Смесь из 1,05 г 6-d-пиронкарбоновой кислоты, 7 мл тионилхлорида и одной капли диметилформаида в течение 20 мин нагревают с обратным холодильником. Избыточный реагент удаляют под вакуумом, остаток растворяют в толуоле и растворитель удаляют

в вакууме. Остаток (6-пиронкарбонилхлорид) растворяют в 3 мл хлористого метилена и раствор медленно добавляют к перемешиваемой смеси из 1,34 г N-метил-3-бензофуранэтиламина, 2 мл пиридина и 3 мл хлористого метилена, поддерживая температуру ниже 20°C. Смесь 1 ч размешивают при комнатной температуре, добавляют толуол и раствор толуола последовательно промывают 10%-ной хлористоводородной кислотой, водой и 50%-ным раствором бикарбоната натрия. После удаления растворителя получают 2,04 г (91% выхода) III (R₁=Me; R₂=H); ЯМР-спектр (в CDC ℓ_3): τ 2,2-4,0 (м, 8), 6,3 (т, J=7 Гц, далее расщепленный, 2), 7,0 (с, 3) и 7,1 (т, J=7 Гц, далее расщепленный, 2).

г) 3-Метил-2,3-дигидро-1H-бензо-(4,5)-фуоро-[3,3-e]-изохинолин-4(7aH)-он (IV; R₁=Me; R₂=H).

Восстановленный раствор из 1,72 г III (R₁=Me; R₂=H) в 50 мл толуола в эвакуированной запаянной трубке в течение 8 ч нагревают до 225°C. После удаления растворителя и кристаллизации остатка из толуола получают 0,66 г IV (R₁=Me; R₂=H), содержащего приблизительно 20% загрязнений (в том числе толуол). 220 МГц ЯМР-спектр (в CDC ℓ_3): τ 2,5-3,5 (м + д, J=6 Гц, 5); 4,0 (д/д/д, J=10/6/2/ Гц, 1); 4,2 (д/д, J=10/3 Гц, 1), 4,6 (узкий т, J~2 Гц, 1); 6,5 (т/д, J=13/4 Гц, 1); 6,8 (д/д/д, J=13/6/2 Гц, 1); 6,9 (с, 3); 7,8 (т/д, J=13/6 Гц, 1) и 8,1 (д/д/д, J=13/4/2 Гц, 1).

д) 3-Метил-2,3,5,6,7,7a-d-гексагидро-1H-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-e]-изохинолин-4-(4aH)-он (V; R₁=Me; R₂=H).

Раствор из 0,76 г IV (R₁=Me; R₂=H) в тетрагидрофуране перемешивают под водородом в присутствии палладированного угля в качестве катализатора, пока не завершится полностью насыщение двух двойных связей. После удаления растворителя из фильтрованной смеси получают 0,72 г V (R₁=Me; R₂=H), чистота примерно 90%, 220 МГц ЯМР-спектр (в CDC ℓ_3): τ 2,8-3,3 (м, 4); 5,6 (д/д, J=8/6 Гц, 1); 7,1 (с, 3) и 6,5-8,9 (м, II).

е) 3-Метил-2,3,4,4a-d,5,6,7a-d-октагидро-1-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-e]-изохинолин (VI, R₁=Me; R₂=H).

Смесь из 0,72 г сырого V (R₁=Me; R₂=H), 7 мл тетрагидрофурана и 0,7 мл боран-метилсульфидного комплекса в течение ночи нагревают с обратным холодильником. Избыточный боран уничтожают, медленно добавляя концентрированную хлористоводородную кислоту к охлажденной смеси, которую затем подщелачивают и экстрагируют хлористым метиленом. Продукт, полу-

ченный после удаления растворителя, в течение 5 ч нагревают с обратным холодильником с 5 мл уксусной кислоты. Продукт разделяют на нейтральные и основные фракции посредством толуола и разбавленной хлористоводородной кислоты, и основная фракция, восстановленная из кислого раствора посредством гидроокиси натрия и хлористого метилена, сублимируется (0,5 мкм, температура ванны 120-140°C), причем получают 0,24 г VI ($R_1=Me$; $R_2=H$); 220 МГц ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): τ 2,6 (д/д, $J=8,2$ Гц, 1); 2,9 (т/д, 8/2 Гц, 1); 3,2 (м, 2); 5,7 (кривой триплет, $J \approx 5$ Гц); 7,7 (с, 3) и 7,9 (м, 13).

Пример 2. 9-Метокси-3-метил-2,3,4-4а-5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI; $R_1=Me$; $R_2=OMe$).

а) 7-Метокси-3-бензофуранэтанол (I; $R_2=MeO$).

7-Метокси-3-бензофуранон (полученный из о-ванилата метила согласно способу, приведенному в примере 1а согласно примеру 1а превращают в 7-метокси-3-бензофуранэтанол. Продукт (общий выход 79%) подвергают молекулярной перегонке (температура ванны 140-180°C, давление 0,5 мкм); ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): τ 2,7 (узкий м, 1); 3,1-3,6 (м, 3); 6,2-6,6 (с+т, $\tau=6,5$ Гц, + широкий с, 6) и 7,4 (т, $J=6,5$ Гц, 2).

б) 7-Метокси-N-метил-3-бензофуранэтиламин (II, $R_1=Me$; $R_2=MeO$) (общий выход 75%).

Получают его из 7-метокси-3-бензофуранэтанола согласно способу, описанному в примере 16, ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): τ 2,3 (узкий м, 1), : 2,5-3,1 (м, 3); 5,8 (с, 3); 6,9 (узкий м, 4); 7,3 (с, 3) и 8,0 (с, 1).

в) 9-Метокси-3-метил-2,3-дигидро-1Н-бензо(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(7аН)-он (IV, $R_1=Me$; $R_2=MeO$).

7-Метокси-N-метил-3-бензофуранэтиламин согласно примеру 1в обрабатывают 6- α -пирокарбонилхлоридом и полученный N-(9-метокси-3-бензофуранэтил), N-метил-6- α -пиронкарбоксамид (III, $R_1=Me$, $R_2=MeO$) в течение 12 ч нагревают в растворе толуола до 215°C, как это описано в примере 1г. Кристаллизацией из толуола получают IV ($R_1=Me$; $R_2=MeO$) в 20%-ном выходе, т.пл. 175-176°C после сушки при 110°C/1 мкм. 220 МГц ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): 3,1 (д, $J=6$, Гц, 1); 3,3-3,5 (м, 2); 3,6 (д/д, $J=6,5/2,5$ Гц, 1); 4,1 (д/д/д; $J=10/6/2$ Гц, 1); (д/д/д; $J=10/2$ Гц, 1); 4,7 (узкий м, 1); 6,3 (с, 3); 6,6 (т/д, $J=12,5/4$ Гц, 1); 6,9 (д/д/д; $J=12,5/6/2$ Гц, 1);

7,7 (с, 3); 8,0 (т/д, $J=12,5/6$ Гц, 1); и 8,3 (д/д/д; $J=12,5/4/2$ Гц).

Рассчитано: С 72,06; Н 6,05; N 4,94

$C_{17}H_{17}NO_3$.

Найдено: С 71,60; Н 5,98; N 4,90

г) 9-Метокси-3-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, $R_1=Me$; $R_2=MeO$).

9-Метокси-3-метил-2,3,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(4аН)-он (VI, $R_1=Me$; $R_2=MeO$) получают аналогично примеру 1 каталитическим гидрированием IV ($R_1=Me$; $R_2=MeO$); 220 МГц ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): 2,9-3,1 (м, 2); 3,2-3,4 (м, 1); 5,3 (д/д, $J=8/6$ Гц, 1); 5,9 (с, 3); 6,8 (с, 3) и 6,4-8,7 (м, 11); спектр показывает наличие примерно 10% загрязнений. Восстановлением с боранметилсульфидом по примеру 1е после сублимации (температура ванны 160°C, давление 0,5 мкм) получают 69%-ный общий выход VI ($R_1=Me$, $R_2=MeO$) с т.пл. 63-64°C. Масс-спектр: м/е рассчитано 273,2728; найдено 273,1716. 220 МГц ЯМР-спектр (в $CDCl_3$): τ 2,9 (м, 1); 3,3 (м, 2); 5,6 (т, $J=5,5$ Гц, 1); 6,2 (с, 3); 7,6 (с, 3) и 6,2-9,0 (м, 13); спектр также показывает наличие примерно 10% загрязнений.

Рассчитано: С 74,69; Н 8,48; N 5,12.

$C_{17}H_{23}NO_2$.

Найдено: С 74,79; Н 8,30; N 5,40.

Пример 3. 3-Метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, $R_1=Me$; $R_2=OH$).

Смесь из 1,09 г ($R_1=OMe$, $R_2=Me$; пример 2 г) и 2,3 г гидрохлорида пиридина в течение 4 ч перемешивают в масляной ванне при 190°C. Охлажденный раствор перемешивают с водным раствором карбоната натрия и хлористым метиленом, органическую фазу сушат и остаток после удаления растворителя кристаллизуют из 15 мл 95%-ного этанола, причем получают 0,60 г (58% выхода) VI ($R_1=Me$; $R_2=OH$), т.пл. 218-220°C. Масс-спектр: м/е рассчитано 259,1572; найдено 259,1561. Рассчитано: С 74,10; Н 8,16; N 5,40.

$C_{16}H_{21}NO_2$.

Найдено: С 74,28; Н 7,93; N 5,63.

8,60 г VI ($R_1=Me$; $R_2=H$) добавляют к кипящему раствору из 12,82 г право-вращающей дибензоилвинной кислоты в 100 мл этанола, охлаждают и получают 4,33 г осадка, который с помощью водного раствора карбоната натрия превращают в свободное основание. Крис-

таллизацией из 90%-ного водного раствора этанола получают (+) изомер VI ($R_1=Me$; $R_2=H$), т.пл. 163-164°C, $[\alpha]_D^{20}=+53,2^{\circ}$ ($C=1,01$ в хлороформе). Указанные маточные растворы превращают в свободное основание, которое затем обрабатывают левовращающей дибензоилвинной кислотой, получая (-) изомер VI ($R_1=Me$; $R_2=H$), т.пл. 163-164°C, $[\alpha]_D^{20}=-51,9^{\circ}$.

Пример 4. 3-Циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI; R_1 - циклопропилметил; $R_2=MeO$).

а) 7-Метокси-3-бензофуранэтиламин (II, $R_1=H$; $R_2=MeO$).

Смесь из 26,7 г тозилата 7-метокси-3-бензофуранметанола (пример 2а), полученную согласно примеру 1б, 300 мл тетрагидрофурана и 100 г аммиака в течение 4 ч при 100°C нагревают в аппарате высокого давления. Сырой продукт разделяют на основные и нейтральные фракции и основную фракцию подвергают молекулярной перегонке (температура ванны 170°C, давление 1 мкм), получая 11,2 г (76%) 7-метокси-3-бензофуранэтиламина; ЯМР-спектр (в CDC Cl_3): τ 2,6 (с, 1); 2,9-3,4 (м, 3); 6,1 (с, 3); 6,9-7,5 (м, 4) и 8,9 (с, 2).

б) N-циклопропилметил-7-метокси-3-бензофуранэтиламин (II; R_1 -циклопропилметил; $R_2=MeO$).

К смеси из 10,27 г 7-метокси-3-бензофуранэтиламина, 60 мл хлористого метилена и 60 мл 15%-ного водного раствора гидроокиси натрия при охлаждении добавляют 8 мл хлорида циклопропанкарбонила. Смесь в течение ночи перемешивают при комнатной температуре; через 2 ч дополнительно добавляют 2 мл хлорида циклопропанкарбонила. Растворитель удаляют из высушенного органического слоя и остаток в течение 6 ч с 3,5 г алюмогидрида лития нагревают с обратным холодильником. При охлаждении добавляют воду (3,5 мл) 15%-ный водный раствор гидроокиси натрия (3,5 мл) и воду (10,5 мл) и затем раствор фильтруют. После удаления растворителя и молекулярной перегонки остатка (температура ванны (170°C, давление 1 мкм) получают 11,74 г (90% выхода) N-циклопропилметил-7-метокси-3-бензофуранэтиламина; ЯМР-спектр (в CDC Cl_3): τ 2,6 (с, I); 2,8-3,4 (м, 3); 6,1 (с, 3); 7,1-7,4 (м, 4); 7,6 (д, $J=6,5$ Гц, 2) и 8,1-10,2 (м, 6).

в) 3-Циклопропилметил-9-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(7аН)-он (IV, R_1 -циклопропилметил; $R_2=OMe$).

Раствор 6- α -пирокарбонилхлорида, полученный из 43 г кислоты, в 200 мл хлористого метилена добавляют к перемешиваемой смеси из 71,1 г N-циклопропилметил-7-метокси-бензофуранэтиламина, 100 мл пиридина и 200 мл хлористого метилена, поддерживая температуру менее 15°C. Смесь в течение 1 ч перемешивают при комнатной температуре и подкисляют при температуре ниже 20°C. Добавляют достаточное количество толуола, чтобы органическая фаза оказалась верхним слоем. Слой разделяют и водную фазу экстрагируют толуолом. Объединенные органические фазы промывают два раза водой и затем 5%-ным раствором бикарбоната натрия. После удаления растворителя из высушенного раствора получают 104,1 г амида III (R_1 -циклопропилметил, $R_2=Me$), который в течение 7 ч с 16 л 1,2,4-трихлорбензола под азотом нагревают с обратным холодильником. После удаления растворителя и кристаллизации остатка из этилацетата получают 45,10 г IV (R_1 -циклопропилметил; $R_2=OMe$). После очистки маточного раствора посредством жидкой хроматографии под высоким давлением (силикагель, гексан-этилацетат 1:1) и кристаллизации из этилацетата получают дополнительно 10,85 г продукта. Совместный выход: 55,95 г (59%). Аналитическая проба (этилацетат) имеет т.пл. 133-134°C. Масс-спектр: м/е рассчитано 323,1521; найдено 323,1526.

Рассчитано: С 74,29; Н 6,54;
N 4,33.

$C_{20}H_{21}NO_3$.

Найдено: С 74,16; Н 6,50; N 4,24.

г) 3-Циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI; R_1 -циклопропилметил, $R_2=MeO$).

Раствор из 15,21 г IV (R_1 -циклопропилметил; $R_2=MeO$) в тетрагидрофуране в течение 3,5 дня взбалтывают с 2,84 г палладированного угля (10%), причем начальное водородное давление составляет 50 ps (фунты на квадратный дюйм). После удаления растворителя из фильтрованного раствора получают сырой V (R_1 -циклопропилметил; $R_2=MeO$). Его в течение ночи с 15 мл боран-метилсульфидного комплекса нагревают с обратным холодильником. Избыточный боран уничтожают добавкой концентрированной хлористоводородной кислоты, и растворитель удаляют. Остаток подщелачивают 15%-ным водным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют хлористым метилоном. Растворитель удаляют и остаток в течение 2 ч с 60 мл уксусной кислоты и 20 мл концентрирован-

ной хлористоводородной кислоты нагревают с обратным холодильником. Растворители удаляют и остаток подщелачивают. После экстракции хлористым метиленом, удаления растворителя из высушенных экстрактов и молекулярной перегонки остатка (температура ванны 170°C, давление 0,5 мкм) получают 12,65 г (86% выхода) VI (R_1 -циклопропилметил, R_2 =OMe) в виде вязкого масла. Масс-спектр: м/е рассчитано 313,2040; найдено 313,2045, 220 МГц ЯМР-спектр (в CDC Cl_3): τ 2,7-3,3 (два мультиплета, 1 и 2H соответственно); 5,5 (τ , J = 5,5 Гц, 1); 6,1 (с, 3) и 6,8-10,0 (м, 20).

Пример 5. 3-Циклопропилметил-2,3,4,4а,5,6,7а,8-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, R_1 -циклопропилметил; R_2 =OH).

Смесь из 28,29 г VI (R_1 -циклопропилметил; R_2 =OMe, пример 4), 300 мл безводного диметилформамида, 30 г т-бутоксиды калия и 35 мл н-пропилмеркаптана в течение 5 ч перемешивают под азотом в масляной ванне при 130°C. К охлажденной смеси медленно добавляют уксусную кислоту (30 мл) и затем концентрируют под вакуумом. Остаток перемешивают с разбавленной хлористоводородной кислотой и эфиром, и кислый слой подщелачивают водным раствором карбоната натрия, осадок собирают после фильтрации, промывают водой и сушат, причем получают 22,46 г VI (R_1 -циклопропилметил; R_2 =OH). Кристаллизацией 19,88 г этого продукта (другой партии) из 190 мл 90%-ного водного раствора этанола получают 12,47 г чистого продукта, т.пл. 175°C. Масс-спектр (в CDC Cl_3): τ 2,5 (широкая полоса, OH, 1); 3,1 (д, J = 6 Гц, далее расщепленный, 1); 3,3 (м, 2); 5,6 (τ , J \approx 5-6 Гц, 1) и 6,6-10,0 (м, 20).

Рассчитано: С 76,22; Н 8,42;
N 4,68.

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$.

Найдено: С 76,15; Н 8,38; N 4,45.

Соединение имеет моноклинные кристаллы, пространственную группу $P2_1$, и следующие параметры элементарной ячейки при 25°C: $a=13,384(3)$, $b=10,083(2)$, $c=24,324(3)$ Å и $\beta=92,84(1)^\circ$. Кристаллическая структура, определенная исследованием дифракции рентгеновских лучей, состоит из двух независимых молекул, которые соединены в цепи -ОН-Н водородными связями. С(12а)-С(12б)-С(4а)-Н углы кручения двух молекул составляют 172,6 и 175,0°; С(12б)-С(4а)-связь имеет транс-конфигурацию в отношении водорода у С(4а) и бензольного кольца у С(12б).

Пример 6. 3-Циклобутилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, R_1 -циклобутилметил, R_2 =MeO).

а) N-циклобутилметил-7-метокси-3-бензофуранэтиламин (II; R-циклобутилметил; R_2 =MeO) получают согласно примеру 4б, заменяя циклопропанкарбонилхлорид циклобутанкарбонилхлоридом; ЯМР-спектр (в CDC Cl_3): τ 2,5-3,4 (м, 4); 6,1 (с, 3) и 7,0-8,7 (м, 14).

б) 3-Циклобутилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI; R_1 -циклобутилметил; R_2 =MeO).

Согласно примеру 4 в и г, выпустив очищение на ступени V, 4,13 г N-циклобутилметил-7-метокси-3-бензофуранэтиламина после молекулярной перегонки (температура ванны 180°C, давление 1 мкм) превращают в 1,27 г (общий выход 24%) VI (R_1 -циклобутилметил; R_2 =MeO). 220 МГц ЯМР-спектр подобен VI (R_1 -циклопропилметил; R_2 =MeO), единственное исключение заключается в том, что протоны находятся в более низком поле, чем протоны циклопропила, спектр показывает наличие примерно 20% загрязнений. Этот продукт без дальнейшего очищения используют в примере 7.

Пример 7. 3-Циклобутилметил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, R_1 -циклобутилметил, R_2 =OH).

Согласно примеру 3 из 1,27 г сырого VI (R_1 -циклобутилметил; R_2 =OMe, пример 4б) получают 0,67 г (после кристаллизации из изопропилового спирта: 55%-ный выход) VI (R_1 -циклобутилметил, R_2 =MeO), т.пл. 177-178°C. Масс-спектр: м/е рассчитано 313,2040; найдено 313,2017.

Рассчитано: С 76,64; Н 8,68;
N 4,47.

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$.

Найдено: С 76,89; Н 8,40; N 4,38.

Альтернативный синтез II (R_1 =H; R_2 =OMe).

Пример 8. 7-Метокси-3-бензофуранэтиламин.

Смесь из 14,16 г 7-метокси-3-бензофуранона, 39,4 г цианометилентрифенилфосфорана и 70 мл п-ксилола в течение 16 ч под азотом нагревают с обратным холодильником. Растворитель удаляют, твердое вещество повторно промывают эфиром. Продукт, полученный после удаления растворителя из промытого эфира, сублимируется (температура ванны 145°C, давление 1 мкм). После кристаллизации сублимата из 20 мл изопропилового спирта

получают 11,06 г (69%-ный выход) 7-метокси-3-бензофуранацетонитрила. ЯМР-спектр (в CDCl_3): τ 2,4 (т, $J=1-2$ Гц, 1); 2,8-3,3 (м, 3); 6,0 (с, 3) и 6,3 (д, $J=1-2$ Гц, 2).

Экстракционную гильзу экстрактора Сокслета наполняют 7-метокси-3-бензофуранацетонитрилом (10,73 г) и экстрагированное твердое вещество добавляют к смеси из 3,1 г алюмогидрида лития и 150 мл эфира, которую механически перемешивают в течение 2 ч. После дополнительного нагревания в течение 3 ч с обратным холодильником смесь охлаждают и последовательно обрабатывают 3,1 мл воды, 3,1 мл 15%-ного раствора гидроокиси натрия и 9,3 мл воды. Смесь фильтруют и твердое вещество повторно промывают эфиром. После удаления растворителя фильтрат дает 10,16 г продукта, который растворяют в толуоле и экстрагируют 28%-ной хлористоводородной кислотой (экстракты подщелачивают водным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют хлористым метиленом). После удаления растворителя и молекулярной перегонки остатка (температура ванны 170°C, давление 1 мкм) получают 4,33 г (38%-ный выход) 7-метокси-3-бензофуранэтиламина, который идентичен с продуктом примера 4а.

Пример 9. 3-Циклопропилметил-9-ацетокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а,8-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI; R_1 -циклопропилметил; R_2 - OCOCH_3).

Смесь из 1,13 г VI (R_1 -циклопропилметил; R_2 -OH; пример 5) и 7 мл ангидрида уксусной кислоты в течение 40 мин нагревают с обратным холодильником. После удаления избытка ангидрида уксусной кислоты и молекулярной перегонки остатка (температура ванны 180-200°C, давление 0,1 мкм) получают VI (R_1 -циклопропилметил; R_2 - OCOCH_3) в виде вязкого масла. ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,6 (д/д, $J=7,1$ Гц, 1); 3,0 (д/д, $J=8,1$ Гц, 1); 3,2 (м/1); 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1) и 6,8-10,0 (м, 23). Масс-спектр: м/е рассчитано 341,1989; найдено 341,1976.

Пример 10. 3-Бензил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а,8-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe).

а) N-бензил-7-метокси-3-бензофуранэтиламин (II, R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe) получают с 91%-ным выходом согласно примеру 4б, заменяя циклопропанкарбонилхлорид бензоилхлоридом, его перегоняют при температуре ванны 180-200°C и давлении 0,5 мкм. ЯМР-спектр (в CDCl_3): 2,6 (с, 1); 2,7-3,4 (м, 8); 6,1 (с, 3); 6,3 (с, 3); 7,0-7,3 (м, 4) и 8,5 (широкий с, 1).

б) 3-Бензил-9-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(7аН)-он (IV, R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe).

5 N-бензил-7-метокси-3-бензофуранэтиламин (52,1 г) обрабатывают 6-д-пиронкарбонилхлоридом согласно примеру 1в и полученный амид III (R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe) в течение 5 ч с 12 л 1,2,4-трихлорбензола под азотом нагревают с обратным холодильником. После удаления растворителя и кристаллизации остатка из этилацетата получают 26,55 г 3-бензил-9-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(7аН)-он. После очищения маточного раствора жидкой хроматографией под высоким давлением (силикагель, этилацетат-гексан 1:1) и кристаллизации из этилацетата получают еще 7,99 г продукта. Совместный выход 33,54 г (50%). Аналитическая проба имеет т.пл. 135-136°C.

Рассчитано: С 76,86; Н 5,89; N 3,90.

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$.

Найдено: С 77,13; Н 5,98; N 3,84.

в) 3-Бензил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а,8-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe).

Смесь из 17,05 г IV (R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe), 100 мл тетрагидрофурана и 3 г палладированного угля (10%) взбалтывают в течение 7 дней при комнатной температуре, причем начальное водородное давление составляет 48 ps (фунты на квадратный дюйм). После удаления растворителя из фильтрованного раствора получают 17,37 г сырого V (R_1 - CH_2Ph ; R_2 -OMe), который смешивают с продуктом, полученным после идентичного гидрирования, и в течение ночи с 30 мл боран-метилсульфида и 200 мл тетрагидрофурана нагревают с обратным холодильником под азотом. Избыток борана разлагают концентрированной хлористоводородной кислотой и растворитель удаляют. Остаток подщелачивают 10%-ным водным раствором карбоната натрия и продукт экстрагируют хлористым метиленом. Остаток, полученный после удаления растворителя в течение 2 ч со 100 мл уксусной кислоты и 30 мл концентрированной хлористоводородной кислоты нагревают с обратным холодильником. Смесь концентрируют и остаток подщелачивают водным раствором карбоната натрия и экстрагируют хлористым метиленом. После удаления растворителя из высушенных экстрактов получают 30,91 г 3-бензил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а,8-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин. Продукт превращают в хлористоводородную соль, которая после кристаллизации из изо-

пропилового спирта плавится при 169-171°C.

Рассчитано: С 71,58; Н 7,31;
N 3,63.

$C_{23}H_{28}ClNO_2$.

Найдено: С 71,81; Н 7,39; N 3,63.

Пример 11. 3-Бензил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI; $R_1=CH_2Ph$; $R_2=OH$).

Согласно примеру 5 VI ($R_1=CH_2Ph$; $R_2=OMe$) превращают в VI ($R_1=CH_2Ph$; $R_2=OH$), т.пл. гидрохлорида 251°C.

Рассчитано: С 71,05; Н 7,05;
N 3,77.

$C_{22}H_{26}ClNO_2$.

Найдено: С 70,67; Н 7,08; N 3,68.

Пример 12. 9-Метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, $R_1=H$; $R_2=OMe$).

Смесь из 26,8 г гидрохлорида VI ($R_1=CH_2Ph$; $R_2=OMe$, пример 10в), 100 мл 90%-ного водного раствора этанола и 2,5 г 10%-ного палладированного угля при начальном водородном давлении 50 ps (фунты на квадратный дюйм) при комнатной температуре взбалтывают до завершения гидрогенолиза. После удаления растворителя из фильтрованного раствора и превращения полученного гидрохлорида в свободное основание посредством 10%-ного водного раствора карбоната натрия и хлористого метилена получают 14,8 г 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолина (VI; $R_1=H$; $R_2=OMe$). ЯМР-спектр (220 МГц в $CDCl_3$): τ 2,6-2,8 (м, 1); 3,0-3,2 (м, 2); 5,5 (т, $J \approx 5,6$ Гц, 1); 6,1 (с, 3) и 6,5-9,0 (м, 14). Масс-спектр: м/е рассчитано 259,1572; найдено 259,1580.

Пример 13. 2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, $R_1=H$; $R_2=OH$).

Смесь из 1,19 г (VI ($R_1=H$; $R_2=OMe$, пример 12), 1 г т-бутоксиды калия, 1 мл н-пропилмеркаптана и 20 мл диметилформамида в течение 3 ч под азотом перемешивают в масляной ванне (130°C). К охлажденному раствору добавляют уксусную кислоту (1 мл) и растворители удаляют под вакуумом. Остаток подщелачивают 10%-ным водным раствором карбоната натрия и продукт экстрагируют хлористым метиленом. После удаления растворителя из высушенных экстрактов и кристаллизации остатка из 90%-ного водного раствора этанола получают 0,71 г 9-окси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-3-карбоксамльдегида, т.пл. 208-218°C.

Рассчитано: С 70,31; Н 7,01;
N 5,12.

$C_{16}H_{19}NO_3$.

Найдено: С 70,07; Н 7,06; N 5,03.

Указанный продукт в течение 4,5 ч со смесью из метанола и концентрированной хлористоводородной кислоты (10:1) нагревают с обратным холодильником. После удаления растворителя и кристаллизации остатка из 90%-ного водного раствора этанола получают гидрохлорид 2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ола, т.пл. > 260°C.

Рассчитано: С 63,94; Н 7,15,
N 4,97.

$C_{15}H_{20}ClNO_2$.

Найдено: С 64,04; Н 7,17; N 5,13.

Пример 14. 3-Этил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, $R_1=C_2H_5$; $R_2=OH$).

а) Ацетилхлорид (1 мл) добавляют к перемешиваемой смеси из 1,00 г 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолина (пример 12), 8 мл хлористого метилена и 10 мл 15%-ного водного раствора гидроокиси натрия, поддерживая температуру ниже 15°C. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре слои разделяют и водную фазу один раз экстрагируют хлористым метиленом. Смешанные слои хлористого метилена сушат и концентрируют, причем получают 1,17 г сырого 3-ацетил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолина, который восстанавливают 0,4 г алюмогидрида лития в тетрагидрофуране, нагревая с обратным холодильником в течение 6ч и затем продукт подвергают молекулярной перегонке при давлении 0,5 мкм и температуре ванны 170°C, получая 0,97 г 3-этил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолина (VI, $R_1=C_2H_5$; $R_2=OMe$). ЯМР-спектр (220 МГц, в $CDCl_3$): τ 2,8-3,0 (м, 1); 3,2-3,3 (м, 2); 5,5 (т, $J=5$ Гц, 1); 6,1 (с, 3); 7,0-8,6 (м, 15) и 8,8 (т, $J=7$ Гц, 3).

б) Смесь из 0,84 г VI ($R_1=C_2H_5$; $R_2=OMe$) 1 г т-бутоксиды калия, 1,3 мл н-пропилмеркаптана и 20 мл диметилформамида в течение 5 ч под азотом перемешивают в масляной ванне при 130°C. Охлажденный раствор обрабатывают 1 мл уксусной кислоты и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают разбавленной хлористоводородной кислотой и эфиром и водную кислую фазу подщелачивают 10%-ным водным раствором карбоната натрия. Экстракцией хлористым метиленом и после сушки и удаления растворителя получают 0,82 г сырого продукта, который после кристаллизации из 90%-ного водного раствора этанола дает

0,49 г 3-этил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI, $R_1=C_2H_5$; $R_2=OH$), т.пл. 189-190°C.

Рассчитано: С 74,69; Н 8,48; Н 5,12.

$C_{17}H_{23}NO_2$.

Найдено: С 74,68; Н 8,44; Н 5,03.

Пример 15. 3-Аллил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, $R_1=CH_2CH=CH_2$; $R_2=OMe$).

Смесь из 1,31 г VI ($R_1=H$; $R_2=OMe$); 3 г бикарбоната натрия, 8 мл

диметилформаида и 2 мл бромида аллила в течение ночи перемешивают при комнатной температуре. Добавляют метанол, фильтруют смесь и твердое вещество 2 раза промывают горячим метанолом. После удаления растворителей из фильтра получают 2,62 г сырого четвертичного бромид.

Эту соль с 15 мл метанола и 6,7 г триметиламина в течение 8 ч нагревают в запаянной трубке при 100°C.

Удаляют растворитель и остаток смешивают с хлористым метилом и 15%-ным водным раствором гидроокиси натрия. После удаления растворителя из высушенного раствора хлористого метилена и молекулярной перегонки (температура ванны 140-165°C, давление 0,5 мкм) получают 1,09 г VI ($R_1=CH_2CH=CH_2$; $R_2=OMe$). ЯМР-спектр (220 МГц в $CDCl_3$): τ 2,7-2,9 (м, 1); 3,1-3,2 (м, 2); 3,7-4,3 (м, 1); 4,5-4,9 (м, 2); 5,5 (т, $J=5,5$ Гц, 1); 6,1 (с, 3); 6,8 (д, далее расщепленный, 2) и 7,0-9,9 (м, 13).

Пример 16. 3-Аллил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI; $R_1=CH_2CH=CH_2$; $R_2=OH$).

Обработкой четвертичной соли, полученной в примере 15, т-бутоксидом калия и n-пропилмеркаптаном в диметилформаиде согласно примеру 5 получают VI ($R_1=CH_2CH=CH_2$), т.пл. 160-161°C.

Рассчитано: С 75,76; Н 8,12; Н 4,91.

$C_{18}H_{23}NO_2$.

Найдено: С 75,73; Н 8,00; Н 4,69.

Пример 17. 3-(3'-Метил-2'-бутенил)-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (VI, $R_1=CH_2CH=CMe_2$; $R_2=OMe$).

Работая согласно примеру 15, однако вместо бромида аллила применяя 1-бromo-3-метил-2-бутен, получают VI ($R_1=CH_2CH=CMe_2$; $R_2=OMe$), ЯМР-спектр (220 МГц в $CDCl_3$): τ 2,8-3,0 (м, 1); 3,2-3,3 (м, 2); 4,7 (т, $J=7$ Гц, далее расщепленный, 1); 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1); 6,1 (с, 3); 7,0 (д, 65

далее расщепленный, 2) и 7,1-9,1 (м, 19).

Пример 18. 3-(3'-Метил-2'-бутенил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI; $R_1=CH_2CH=CMe_2$; $R_2=OH$).

Работая согласно примеру 16, однако применяя четвертичную соль аммония, полученную в примере 17, получают VI ($R_1=CH_2CH=CMe_2$; $R_2=H$), т.пл. 143-144°C.

Рассчитано: С 76,64; Н 8,68; Н 4,47.

$C_{20}H_{27}NO_2$.

Найдено: С 76,62; Н 8,48; Н 4,28.

Пример 19. 3-(3'-Метилбутил)-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол (VI; $R_1=C_4H_9$; $R_2=OH$).

Каталитическим гидрированием (тетрагидрофуран, предварительно восстановленная окись платины) VI ($R_1=CH_2CH=CMe_2$; $R_2=OH$, пример 18) получают VI ($R_1=C_4H_9$; $R_2=OH$), т.пл. 188-189°C.

Рассчитано: С 76,15; Н 9,27; Н 4,44.

$C_{20}H_{29}NO_2$.

Найдено: С 76,08; Н 8,97; Н 4,35.

Пример 20. 9-Метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-3-ацетонитрил (VI, $R_1=CH_2CN$; $R_2=OMe$).

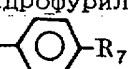
Смесь из 1,32 г VI ($R_1=H$; $R_2=OMe$); 8 мл диметилформаида, 2,4 г карбоната калия и 2 мл хлорацетонитрила в течение 3,5 ч перемешивают при комнатной температуре. Удаляют растворитель и остаток перемешивают с толуолом. После удаления растворителя из фильтрованного раствора и кристаллизации из этилацетата получают 1,03 г VI ($R_1=CH_2CN$; $R_2=OMe$), т.пл. 135-136°C.

Рассчитано: С 72,46; Н 7,43; Н 9,39.

Следующие соединения получают из 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолина (VI, $R_1=H$; $R_2=OMe$) согласно способам, указанным в примере 14 (см. табл.1).

Различные варианты заместителей предлагаемых соединений формулы (I). Варианты R_1 .

а) $R_1=C_1-C_{10}$ -алкил, CH_2R_6 ($R_6=C_3-C_6$ -циклоалкил, тетрагидрофурилметил,

тетрагидрофурил), C_2H_4 -- R_7

($R_7=C_1-C_3$ -алкил, OSn_3 , Cl , Br , F) исходят из соответствующих аминов II, которые в свою очередь получают из амина II ($R_1=H$) ацилированием с по-

60

следующим восстановлением, как показано в примере 46, или непосредственно из тозилата I и R_1NH_2 , как показано в примере 16. Альтернативно эти группы могут быть введены в VI ($R_1=H$; $R_2=H$ или алкокси) ацилированием с последующим восстановлением или непосредственным алкилированием. Следовательно, замещая метиламин н-пропиламин в примере 26 получают 7-метокси-N-н-пропил-3-бензофуранэтиламин, который способами примеров 2в, г и 3 превращают в 3-н-пропил-2,3,4,4а,5,6,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол ($R_1=H$; $R_2=OH$; $R_3, R_4, R_5=H$).

Замещением циклопропанкарбонилхлорида п-метилфенилацетилхлоридом в примере 46 получают N-п-метилфенил-7-метокси-3-бензофуранэтиламин, который способами примеров 2в, г и 3 превращают в 3-п-метилфенил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол ($R_1=H$; $R_2=OH$; $R_3, R_4, R_5=H$).

Обработкой 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин (VI; $R_1=H$; $R_2=OMe$) тетрагидрофурилхлоридом в присутствии такого основания, как водный раствор гидроокиси натрия получают 9-метокси-3-тетрагидрофурил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин из которого восстановлением алюмогидридом лития получают 9-метокси-3-тетрагидрофурилметил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=H$; $R_2=OMe$; $R_3, R_4, R_5=H$). Подобным образом, применяя п-хлорфенилацетилхлорид получают 3-п-хлорфенил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин-9-ол.

Обработкой 9-этокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин циклогексилметилбромидом в присутствии такого основания, как карбонат калия в растворителе диметилформамиде получают 3-циклогексилметил-9-этокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=H$; $R_2=OEt$; $R_3, R_4, R_5=H$).

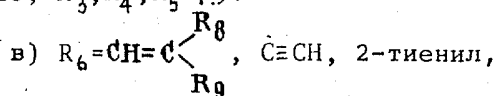
б) $R_1=H$ получают диметилированием соответствующего 3-метилсоединения ($R_1=Me$) любым стандартным способом, например обработкой бромцианом или фенилхлороформатом или каталитическим гидрированием 3-бензилпроизводного ($R_1=CH_2Ph$) способом, описанным в примере 1а.

Следовательно, 9-метокси-3-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин

(пример 2г) нагревают с обратным холодильником с бромцианом в хлористом метиле и сырой продукт затем с окисью калия в этиленгликоле нагревают до 170°C, получая 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=H$; $R_2=Me$; $R_3, R_4, R_5=H$).

5 10 15 20

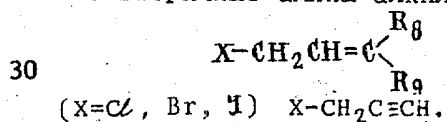
Перемешивая 3-бензил-9-этокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин с уксусной кислотой или раствором этанола, предпочтительно в присутствии хлористоводородной кислоты и такого катализатора, как палладированный уголь в водородной атмосфере, после обработки получают 9-этокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=H$; $R_2=OEt$; $R_3, R_4, R_5=H$).



2-фурил.

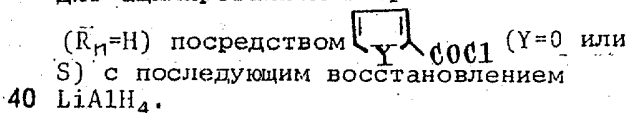
25

Эти группы вводятся после межмолекулярной реакции Дильса-Альдера, так как они совпадают с этой реакцией. Вторичные амины алкилируют



35

Любую образовавшуюся четвертичную соль можно превратить в третичный амин, нагревая триметиламином в метаноле. 2-Тиенил или 2-фурил вводят ацилированием вторичных аминов



45

Если, например, 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин обрабатывают аллилбромидом в присутствии такого основания, как карбонат калия, то получают 3-аллил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=CH_2CH=CH_2$; $R_2=MeO$; $R_3, R_4, R_5=H$).

50 55

После восстановления алюмогидридом лития из тиенил- или фурилкарбонилхлоридов также получают 3-(2-тиенилметил или 2-фурил-метил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин (VI; $R_1=$ тиенилметил или фурилметил; $R_2=OMe$).

60 65

г) $R_1=(CH_2)_n CN$ (где $n=1, 2$ или 3), получают алкилированием VI ($R_1=H$) посредством $X(CH_2)_n CN$, где $X=Cl, Br$ или I , причем получают, например, 3-β-цианоэтил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фууро-[3,2-е]-изохинолин (VI; $R_1=CH_2CH_2CN$; $R_2=OMe$).

Варианты R_2 .

Введение $R_2=H$, OH и OMe описывается в примерах. Если исходят из соответствующего бензофурана, R_2 может представлять OEt (т.е. C_2 алкокси). В свою очередь, фенолы VI ($R_2=OH$) могут быть алкилированы, например, этилиодидом и гидридом натрия; C_4-C_{12} -ацилокси вводят ацилированием фенолов VI ($R_2=OH$) стандартными способами.

Если, например, *o*-ванилат примера 2а замещают метил-3-этоксисалицилатом, то получают 7-этокси-3-бензофуранэтанол. Дальнейшей обработкой согласно примеру 2б, в и г получают 9-этокси-3-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин ($R_1=Me$; $R_2=OEt$; $R_3, R_4, R_5=H$).

Обработкой 3-циклопропилметил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ола (пример 5) пропионилхлоридом в диметилформамиде в присутствии такого основания, как триэтиламин или карбонат калия получают пропионатный эфир 3-циклопропилметил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-9-ола (R_1 -циклопропилметил; $R_2=OC(=O)CH_2CH_2CH_3$; $R_3, R_4, R_5=H$).

Варианты R_3 и R_4 .

Подвергая диенамиды типа IV взаимодействию с кислородом (синглет) с последующей обработкой основанием получают 4а-окси-2,7а-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4,7-(3,4аН)-дион (IX), из которого после обработки метансульфонилхлоридом и основанием с последующим восстановлением гидридным комплексом, например алюмо-три-трет-бутоксигидридом лития, получают 2,3,4,4а,7,7а-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-олы (X).

Насыщением двойной связи в (X) получают 2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-7-олы (XI). Предпочтительные соединения имеют 7β-оксигруппу, как в морфине.

После их алкилирования или ацилирования получают соединения, где R_3 -алкокси или ацилокси; после обработки диэтиламинотрифторидом серы получают производные, где $R_3=F$. Подвергая (XI) взаимодействию с *p*-толуолсульфохлоридом в пиридине и обрабатывая полученный тозилат азидом натрия в полярном растворителе, например диметилсульфоксиде, получают соединения, где $R_3=F$.

После окисления (XI), например, посредством реагента Джонса получают 2,4,4а,5,6,7а-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-7-(3Н)-оны (XII). Взаимодействием XII с метилентрифенилфосфораном с по-

следующим каталитическим гидрированием получают соединения, где $R_3=Me$. Двухфтористое производное ($R_3, R_4=F$) получают обработкой XII диэтиламинотрифторидом.

5 Каталитическим гидрированием (IX) с последующим восстановлением гидридным комплексом получают 2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4а,7-диолы (XIII).

10 Каталитическое гидрирование диенамидов (IV) можно прекратить, когда наименее несвободная 6,7-двойная связь насыщена, причем получают 2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4(3Н)-оны (XIV), из

15 которых обработкой перикислотой, например *m*-хлорпербензойной кислотой, получают 4а,5-эпокси-2,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4(3Н)-оны (XV). После их восстановления гидридом металла, например, алюмогидридом лития, получают 2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4а-оля (XVI).

25 Следовательно, подвергая 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(4аН)-он (пример 4в) взаимодействию с кислородом (синглет),

30 полученным, например, взаимодействием перекиси водорода с гипохлоритом натрия с последующей обработкой водным раствором гидроокиси натрия, получают 3-циклопропилметил-4-а-окси-9-метокси-2,7а-дигидро-1Н-бензо-

35 -(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4,7-(3,4аН)-дион (IX; R_1 -циклопропилметил, $R_2=MeO$), из которого после обработки метансульфохлоридом в пиридине с последующим восстановлением алюмо-три-трет-бутоксигидридом лития получают 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,7,7а-гексагидро-1Н-

40 бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-7-ол (X; R_1 -циклопропилметил, $R_2=MeO$). После каталитического гидрирования этого соединения получают 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-4,5-

45 фуоро-3,2-изохинолин-7-ол (XI; R -циклопропилметил; $R=MeO$, общая формула R -циклопропилметил; $R=MeO$, $R=OH$, $R=R=H$).

50 Взаимодействием XI (R_1 -циклопропилметил; $R_2=OMe$) с гидридом натрия и этилиодидом получают 3-циклопропилметил-7,9-диметокси-2,3,4,4а,5,6,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (общая формула R_1 -циклопропилметил;

55 $R_2, R_3=OMe$; $R_4, R_5=H$). Ацилированием (XI) (R -циклопропилметил, $R_2=OMe$) ангидридом уксусной кислоты и пиридином получают ацетат 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-ок-

65

тагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-
-изохинолин-7-ола (общая формула
 R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе, R_3 -
-ОСОСН₃; R_4 , R_5 =Н).

После взаимодействия (XI) (R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе) с диэтиламино-трифторидом серы получают 3-циклопропилметил-7-фтор-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 =ОМе; R_3 -F; R_4 , R_5 =Н).

После взаимодействия (XI) (R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе) с п-толуолсульфохлоридом в пиридине с последующей обработкой тозилата азидом натрия в диметилсульфоксиде получают 3-циклопропилметил-7-азидо-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе; R_3 -N₃; R_4 , R_5 =Н).

Окислением (XI) (R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе) треххлористым хромом получают 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(3Н)-он ((XII), R_1 -циклопропилметил, R_2 =ОМе; общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 =ОМе; R_3 , R_4 вместе = 0; R_5 =Н). Взаимодействием этого соединения с метилентрифенилфосфораном с последующим каталитическим гидрированием полученного 7-метилена-производного получают 3-циклопропилметил-9-метокси-7-метил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе; R_3 -Me; R_4 , R_5 =Н).

Взаимодействием (XII) (R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе) с диэтиламинотрифторидом серы получают 3-циклопропилметил-7,7-дифтор-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин (общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 -ОМе; R_3 , R_4 =F; R_5 =Н).

Каталитическим гидрированием (IX) (R_1 -циклопропилметил; R_2 =ОМе) с последующим восстановлением алюмогидридом лития получают 9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4а,7-диол ((XIII), R_1 -циклопропилметил; R_2 =ОМе; общая формула R_1 -циклопропилметил; R_2 =ОМе; R_3 , R_5 =ОН; R_4 =Н).

3-Циклопропилметил-9-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(4Н)-он (пример 4в) подвергают каталитическому гидрированию согласно примеру 4г, однако реакцию прекращают, когда поглощен один молярный эквивалент водорода, причем получают 3-циклопропилметил-9-метокси-2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохино-

лин-4-(3Н)-он. После его обработки м-циклопербензойной кислотой получают 3-циклопропилметил-4а,5-эпокси-9-метокси-2,4а,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4-(3Н)-он, который алюмогидридом лития восстанавливают в 3-циклопропилметил-9-метокси-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидро-1Н-бензо-(4,5)-фуоро-[3,2-е]-изохинолин-4а-ол.

Фармацевтически пригодные кислотные аддитивные соли предлагаемых соединений растворимы в воде и включают соли с физиологически переносимыми кислотами, известными в данной области, например гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат, цитрат, тартрат, малеат и т.п.

Предлагаемые соединения даются orally в дозах примерно 0,01-100, предпочтительно 0,05-25 или наиболее предпочтительно 0,10-10 мг/кг. Ежедневная эффективная оральная доза, даваемая человеку, будет колебаться в пределах 10-200 мг. Типичной формой дозирования может быть капсула или прессованная таблетка, содержащая 2,5-10 мг активного ингредиента.

Испытания относительно обезболивающего действия.

Стандартным способом для определения и сравнения обезболивающего действия соединений, с помощью которого легко сделать вывод относительно действия на человека, является стандартный модифицированный тест с фенилхиноном, вызывающим изгибание хвоста у мышей.

Испытуемое соединений, суспендированное в 1%-ном метоцеле orally дают белым мышам женского пола, которых не кормили 17-21 ч; берут 5-20 животных для двойного слепого опыта. Через 25 мин внутрибрюшинно вводят водный раствор (0,01% фенил-п-бензохинона) фенилхинона, применяя 0,20 мл на каждую мышь. Через 30 мин после ральной дачи испытуемого соединения в течение 10 мин наблюдают характерный синдром растягивания или изгибания, наступающий у мышей в результате вызванной фенилхиноном боли. Эффективную обезболивающую дозу для 50% мышей (ЭД₅₀) определяют методом среднего движения (см. табл. 2).

Наркотические обезболивающие средства вызывают у мышей поднятие и изгибание хвоста (90° и больше), что объясняется стимуляцией спинного мозга. Эта так называемая реакция хвоста не вызывается никакими другими обезболивающими средствами, включая средства, имеющие антагонистическое действие против наркотических средств.

CF-мышам женского пола (18-21 г, 10-20 мышей на одну дозу) интубируют градуированные по логарифмической

65

шкале дозы обезболивающего средства в 1%-ном растворе метицеллюлозы. Если в любой момент 24 мин после дачи хвост в течение 5 с поднимается на 90° или более, то речь идет о "Straub tail"- реакции. Количественную "Straub tail" - реакцию для ЭД₅₀ вычисляют методом среднего движения.

Известные антагонисты против наркотических средств, например налоксон и налорфин, предотвращают "Straub tail" - реакцию у мышей, если был принят морфин, который вызывает сильное влечение к наркотикам.

На этом свойстве основываются опыты на мышцах относительно антагонистов против наркотических средств.

CF₁ - мышам женского пола (которых не кормили в течение 17-21 ч), по 5 животных на дозу, орально или подкожно вводят испытуемое средство в дозах 0,67; 2; 6; 18; 54 и 162 мг/кг или в других пригодных дозах в растворе 0,20 мл 1%-ного метоцеля на каждую мышь. Через 5 мин каждой мыши внутривенно вводят по 30 мг/кг сульфата морфина в 0,20 мл 1%-ного метоцеля. По истечении 10 мин мышей наблюдают в течение 5 мин относительно наступления "Straub tail" - реакции. Предотвращение "Straub tail" - реакции (90°) в этот период наблюдения свидетельствует об эффективности антагониста против наркотического средства. Данные приведены в табл. 2.

В антифенилхинон-опыте большинство соединений оказало обезболивающее действие, только некоторые вызвали "Straub tail" - реакцию. В анти-"Straub tail" - опыте на мышцах большинство из соединений оказалось антагонистами. Данные относительно обезболивающего действия показывают, что большинство предлагаемых соединений более эффективны, чем пентазоцин, и соединение примера 5 обладает в несколько раз большей активностью, чем формин, который является стандартом, с которым сравниваются сильные обезболивающие средства. С другой стороны, очень высокая "Straub tail" - ЭД₅₀ указывает на то, что большинство предлагаемых соединений меньше подвержено зависимости от наркотиков.

Кроме того, результаты опыта относительно антагонизма против "Straub tail" - реакции показывают, что большинство предлагаемых соединений обладает очень высокой антагонистической способностью против наркотических средств. Следовательно, предлагаемые соединения отличаются быстрым наступлением эффективности, высокой эффективностью при оральной даче и способностью облегчать боли в глуболежащих тканях и органах.

Кроме того, склонность стать зависимым от этих соединений чрезвычайно минимальна или вовсе не существует. Некоторые предлагаемые соединения, являющиеся чистыми антагонистами против наркотиков, например соединения примера 10, можно даже использовать для лечения передозировки наркотических средств.

Предлагаемые обезболивающие и антагонистические средства против наркотиков, для лечения болей в теле млекопитающих можно вводить любыми способами, устанавливающими контакт активного вещества с областью его действия.

Предлагаемые соединения можно также использовать для смягчения действия наркотических средств. Их можно давать в любом виде, обычном в связи с фармацевтическими средствами как самостоятельные лечебные средства или в смеси с лечебными средствами. Их можно вводить как таковые, однако обычно их дают совместно с фармацевтическим наполнителем, выбираемым в зависимости от вида дачи и в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Применяемая доза, конечно, зависит от известных факторов, т.е. от фармакодинамической характеристики соответствующего вещества, вида и применения, возраста, состояния здоровья, веса реципиента, рода и объема симптомов, вида сопутствующего лечения, частоты лечения и желаемого действия. Обычно суточная доза может составлять примерно 0,01-100 мг/кг веса тела. Обычно для достижения желаемых результатов дают от 0,05 до 25 предпочтительно от 0,10 мг/кг в сутки, 1-4 раза в сутки или в виде препарата с длительным действием. Дозировки (составы), пригодные для внутреннего введения, содержат примерно 0,1-500 мг активного ингредиента на единицу. В подобных фармацевтических составах активный ингредиент обычно составляет примерно 0,5-95% по весу из расчета на общий вес состава.

Активный ингредиент можно вводить орально в твердой фазе, например в виде капсул, таблеток и порошков, в жидкой форме, в виде эликсиров, сиропов и суспензий, а также парентерально в стерильных диок жидкостях.

Желатиновые капсулы содержат активный ингредиент и порошкообразные наполнители, например лактозу, сахарозу, маннит, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновую кислоту и т.п. Подобные разбавители можно также использовать для изготовления прессованных таблеток.

Таблетки и капсулы могут быть приготовлены в виде продуктов с длительным действием, чтобы в течение нескольких часов непрерывно действовало лекарственное средство. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы удалить неприятный вкус или защитить таблетку от воздействия атмосферы, или же они могут быть покрыты слоем, растворяющимся в кишках для селективной дезинтеграции в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие препараты для оральной дачи могут содержать красители и вкусовые вещества, делающие их более привлекательными для пациентов.

Обычно в качестве наполнителей для парентеральных жидкостей можно использовать воду, пригодное масло, солевые растворы, растворы декстрозы (глюкозы) и соответствующие растворы сахара, а также такие гликоли, как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат водорастворимую соль активного ингредиента, пригодные стабилизаторы и в случае надобности буферные вещества. В качестве стабилизаторов можно использовать такие противокислители, как бисульфат натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, в отдельности или в смеси друг с другом. Применяют также лимонную кислоту и ее соли, а также этилендиаминтетрауксусную кислоту. Кроме того, растворы для парентерального введения могут содержать такие консервирующие средства, как хлориды бензалкония, метил- или пропилпарабан и хлорбутанол.

Ниже следуют пригодные фармацевтические формы дозировки предлагаемых соединений.

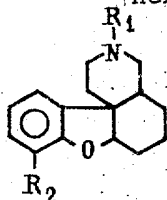
5 Капсулы. Приготавливают большое количество стандартных капсул, наполняя стандартные твердые желатиновые капсулы из двух частей 10 мг порошкообразного активного ингредиента, 215 мг лактозы, 24 мг талька и 6 мг стеарата магния.

10 Капсулы. Смесь из активного ингредиента и соевого масла посредством аппарата для перемещения жидкостей, сжатых воздухом, вводят в желатину, причем образуются мягкие желатиновые капсулы, содержащие 10 мг активного ингредиента. Капсулы промывают в петролейном эфире и сушат.

20 Таблетки. Обычными способами приготавливают большое количество таблеток, причем единица дозировки составляет 10 мг активного ингредиента, 6 мг стеарата магния, 70 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг кукурузного крахмала и 315 мг лактозы. 25 Таблетки могут иметь покрытия, улучшающие вкус или замедляющие адсорбцию.

30 Инъекции. Приготавливают пригодную для инъекции смесь, перемешивая 2,0 вес. % активного ингредиента с 10 об. % пропиленгликоля и воды. Раствор стерилизуют фильтрацией.

35 Суспензия. Приготавливают водную суспензию для оральной дачи, причем каждые 5 мл содержат 2 мг мелкоизмельченного активного ингредиента, 200 мг карбоксиметицеллюлозы натрия, 5 мг бензоата натрия, 1,0 г раствора сорбита. 40 Мериканская фармакопея и 0,025 мл ванилина.



Т а б л и ц а 1

Пример	R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C	Аналитические данные
1	2	3	4	5
21	(CH ₂) ₂ Me	OMe	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl ₃): τ 2,7-2,9 м (м, 1); 3,0-3,2 (м, 2); 5,5 (т, J=5 Гц, 1); 6,1 (с, 3); 6,9-8,9 (м, 17); 9,0 (т, J=7 Гц, 3)
22	(CH ₂) ₂ Me	ОН	146-148	Рассчитано для C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ : C 75,22; H 8,77; N 4,87 Найдено: C 75,29; H 8,67; N 4,80.

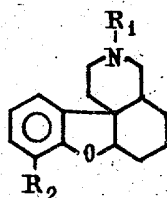
Продолжение табл.1

1	2	3	4	5
23	$(\text{CH}_2)_3 \text{Me}$	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,8-3,0 (м,1), 3,1-3,3 (м,2), 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1) и 9,0 (т, $J=7$ Гц, 3)
24	$(\text{CH}_2)_3 \text{Me}$	ОН	145-146	Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: С 75,71; Н 9,03; N 4,65 Найдено: С 76,01; Н 8,93, N 4,61
25	$(\text{CH}_2)_4 \text{Me}$	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,8-3,0 (м, 1); 3,1-3,3 (м, 2); 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1), 6,1 (с, 3); 7,0-8,9 (м, 21); 9,0 (т, $J=7$ Гц, 3)
26	$(\text{CH}_2)_4 \text{Me}$	ОН	220 (раз- ложение, НСI соль)	Масс-спектр (свободное основание); м/е рассчитано 315,2197; найде- но 315,2189
27	$(\text{CH}_2)_5 \text{Me}$	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,7-2,9 (м, 1); 3,1-3,3 (м, 2); 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1) 6,1 (с, 3); 7,0-8,8 (м, 23) 9,0 (т, далее рас- щепленный, 3)
28	$(\text{CH}_2)_5 \text{Me}$	ОН	218 (НСI соль)	Рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2$: С 68,93; Н 8,81; N 3,83 Найдено: С 69,06, Н 8,49, N 3,85
29	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,8-3,0 (м,1); 3,2-3,3 (м,2); 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1); 6,1 (с, 3); 7,0-8,8 (м, 27) и 9,1 (т, далее расщепленный, 3)
30	$(\text{CH}_2)_7 \text{Me}$	ОН	188-190 (гидро- хлорид)	Масс-спектр (свободное основа- ние); м/е рассчитано 357,2666; найдено 357,2653
31	CH_2CHMe_2	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,8-3,0 (м,1); 3,2-3,3 (м,2), 5,5 (т, $J \approx 5,5$ Гц, 1); 6,1 (с, 3); 7,1-8,8 (м, 16) и 9,1 (д, $J =$ $=7$ Гц, 6)
32	CH_2CHMe_2	ОН	170-171	Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: С 75,71; Н 9,03; N 4,65 Найдено: С 75,68; Н 8,90; N 4,62
33	Циклогексил- метил	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl_3): τ 2,8-3,0 (м,1); 3,2-3,3 (м,2); 5,6 (т, 5,5 Гц, 1); 6,1 (с, 3); 7,0-9,5 (м, 26)
34	Циклогек- силметил	ОН	141-142	Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$: С 77,38; Н 9,15; N 4,10 Найдено: С 77,12; Н 8,87, N 3,95
35	p-Метилфен- этил	ОМе	260 (НСI соль)	ЯМР-спектр (свободное основание, 220 МГц в CDCl_3); τ 2,8-3,0 (м, 5); 3,2-3,3 (м, 2); 5,6 (т, $J \approx 5$ Гц,

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
				1), 6,2 (с,3), 7,0-7,5 (м, 8); 7,7 (с, 3) и 7,8-9,0 (м, 9)
36	То же	ОН	136-140	Масс-спектр м/е рассчитано 363,2197, найдено 363,2208
37	Тетрагидрофурилметил	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl ₃): τ 2,6 (м, 1); 3,0 (д/д, J = 6/ /3 Гц, 1); 3,2-3,2 (м,2); 3,7 (м, 1), 5,5 (т, J ≈ 5 Гц, 1), 6,1 (с, 3) 6,3 (с, 2) и 7,1-9,0 (13)
38	Фурилметил	ОН	135-137	Рассчитано для C ₂₀ H ₂₃ NO ₃ : С 73,82; Н 7,23; N 4,30 Найдено: С 73,75; Н 7,18, N 4,33
39	Тетрагидрофурилметил	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl ₃): τ 2,8-3,0 (м, 1); 3,2-3,3 (м,2); 5,5 (т, J ≈ 5,5 Гц,1); 5,8-6,3 (м+с, 6); 7,0-7,5 (м,6) и 7,9-9,0 (м,13)
40	Тетрагидрофурилметил	ОН	138-145	Рассчитано для C ₂₀ H ₂₇ NO ₃ : С 72,92; Н 8,26; N 4,25 Найдено: С 72,87; Н 8,14; N 4,40
41	Тиенилметил	ОМе	Масло	ЯМР-спектр (220 МГц в CDCl ₃): τ 2,7-2,9 (м,1); 3,0-3,2 (м,3), 3,3-3,4 (м,2), 5,6 (т, J ≈ 5 Гц,1); 6,2 (2с, 5), 7,1-9,0 (м, 13)
42	То же	ОН		Масс-спектр: м/е рассчитано 341,1443

Таблица 2



Пример	R ₁	R ₂	Эффект ЭД ₅₀		
			Орально	Орально	Внутрибрюшинно (i.p.) Подкожно (s.c.)
1	Me	H	14	>81	10,1 (i.p.)
2	Me	OMe	9,8	>135	0,27 (s.c.)
3	Me	ОН	3,5	>135	0,14 (s.c.)
3	Me (+) изомер	ОН	61	>135	3,3 (s.c.)
4	Циклопропилметил	ОМе	19,7	>135	0,31 (i.p.)
5	То же	ОН	0,75	>81	0,006 (s.c.)
7	Циклобутилметил	ОН	81	>81	0,64 (ip.)

Продолжение табл. 2

Пример	R ₁	R ₂	Эффект ЭД ₅₀		
			Орально	Орально	Внутрибрюшинно (i. p.) Подкожно (s. c.)
Морфин			3,0	48	-
Пент-азоцин		O	56	>135	4,0 (s. c.)
9	Цикло-пропил-метил	OCCH ₃	0,75	>135	0,005 (s. c.)
10	Бензил	OMe	48	>81	48 (s. c.)
11	То же	OH	29	>81	1,2 (s. c.)
12	H	OMe	47	>81	-
13	H	OH	15	>135	>27 (s. c.)
14a	C ₂ H ₅	OMe	63	>135	0,71 (s. c.)
14b	C ₂ H ₅	OH	135	>135	0,028 (s. c.)
15	CH ₂ CH=CH ₂	OMe	62	>135	0,30 (s. c.)
16	CH ₂ CH=CH ₂	OH	81	>81	0,03 (s. c.)
17	CH ₂ CH= =CMe ₂	OMe	18,7	>135	7,8 (s. c.)
18	CH ₂ CH= =CMe ₂	OH	10,8	32	27 (s. c.)
19	CH ₂ CH ₂ CHMe ₂	OH	33	>135	0,64 (s. c.)
20	CH ₂ C	OMe	26	>135	27 (s. c.)
21	C ₃ H ₇	OMe	78	>135	0,08 (s. c.)
22	C ₃ H ₇	OH	112	>135	0,008 (s. c.)
23	C ₄ H ₉	OMe	33	>135	0,82 (s. c.)
24	C ₄ H ₉	OH	23	>135	0,032 (s. c.)
25	C ₅ H ₁₁	OMe	6,2	57	27 (s. c.)
26	C ₅ H ₁₁	OH	5,3	37	27 (s. c.)
27	C ₆ H ₁₃	OMe	7	25	27 (s. c.)
28	C ₆ H ₁₃	OH	2,9	26	-
29	C ₈ H ₁₇	OMe	7,2	-	27 (s. c.)
30	C ₈ H ₁₇	OH	4,2	54	-
31	CH ₂ CHMe ₂	OMe	94	>135	0,24 (s. c.)
32	CH ₂ CHMe ₂	OH	63	>135	0,03 (s. c.)

Продолжение табл. 2

Пример	R ₁	R ₂	Эффект ЭД ₅₀		
			Орально	Орально	Внутрибрюшинно (i.p) Подкожно (s.c.)
33	CH ₂	OMe	135	>135	-
34	CH ₂	OH	23	>135	27 (s.c.)
35	CH ₂ CH ₂ Me	OMe	1,7	52	56 (s.c.)
36	CH ₂ CH ₂ Me	OH	0,67	39	81 (s.c.)
37	CH ₂	OMe	84	>135	12 (s.c.)
38	CH ₂	OH	108	>135	7,2 (s.c.)
39	CH ₂	OCH ₃	16,7	-	4,7 (s.c.)
40	CH ₂	OH	11,8	-	0,19 (s.c.)
41	CH ₂	OMe	48	>135	27 (s.c.)
42	CH ₂	OH	108	>135	-

Составитель Г. Жукова

Редактор С. Пекарь Техред М. Надь

Корректор С. Шекмар

Заказ 9869/61

Тираж 418

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