



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226186

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 457/12//
A 61 K 31/475

(22) Přihlášeno 21 05 79
(21) (PV 3512-79)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 05 78
(21355) Velká Británie

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 03 86

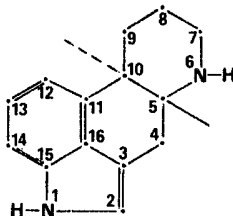
(72) Autor vynálezu HORWELL DAVID CHRISTOPHER, FARNBOROUGH, TUPPER DAVID EDWARD,
BRACKNELL (Velká Británie)
(73) Majitel patentu LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů isochinolinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů isochinolinu se širokou paletou farmakologických účinků.

Sloučeniny založené na kruhovém systému ergolinu vzorce



mají překvapivé množství farmaceutických účinků. Například amidy kyseliny lysergové mají cenné a jedinečné farmakologické vlastnosti a zahrnují přirozeně se vyskytující peptické alkaloidy: ergokornin, ergokristin, ergonovin, ergosin a ergotamin, syntetické alkaloidy s oxytocinovým účinkem, například metergin a syntetický halucinogen - dietylamid kyseliny lysergové neboli LSD. Ergotamin, 9-ergolen s peptidickým postranním řetězcem byl použit k léčbě migrény a v současné době bylo prokázáno o ergokorninu i 2-brom-alfa-ergokryptinu, že jsou inhibitory prolaktinu a nádorů u krys indukovaných dimethylbenzantrecenem [viz Nagasawa a Meites, Proc. Soc. Exp'tl. Bio. Med. 135, 469, (1970) a Heuson se sp., Europ. J. Cancer 353 (1970) a viz rovněž US patenty č. 3 752 a č. 3 752 814]. Nepeptidické námelové deriváty vyskytující se přirozeně i totálně nebo parciálně syntetické se obojí podílí spolu s peptidickými deriváty na těchto mnohonásobných farmakologických vlastnostech.

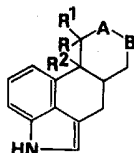
Například bylo zjištěno, že D-6-metyl-8-kyanometylergolin připravený Semonským se sp., [Coll. Czech. Chem. Commun. 33, 577, (1968)] je použitelný k zabránění početí u krys [Nature, 221, 666, (1969) a viz rovněž US patent č. 3 732 231], interferencí se sekrecí hypofyzálního luteotropního hormonu a hypofyzálních gonadotropinů nebo inhibicí sekrece prolaktinu [viz Šeda se sp., Reprod. Fert., 24, 263 (1971) a Mantle a Finn tamtéž 441].

Semonský a spolupracovníci [Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 220 (1971)] připravili rovněž D-6-metyl-8-ergolinylacetamid, sloučeninu, u níž byly nalezeny antifertilní a antilaktační účinky u krys. Byly připraveny 2-halogenderiváty D-6-metyl-8-kyanometyl-ergolinu a D-6-metyl-8-ergolinylacetamidu a hodnoty na inhibiční účinek na prolaktin (M. J. Sweeney, J. A. Clemen, E. C. Kornfeld a G. A. Poore, 64th Annual Meeting Amer. Assoc. Cancer Research, duben, 1973).

Dosud však nebyl proveden pokus o přípravu 7- nebo 8-azaanalogů výše popsanych pří-
rozeně se vyskytujících námelových derivátů.

Úkolem tohoto vynálezu je získat nové deriváty isochinolinu s cennými farmakologickými vlastnostmi.

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů isochinolinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

zbytek A-B značí skupinu obecného vzorce $-CH_2-NR^3-$ nebo $-NR^3-CH_2-$, v němž R^3 značí atom vodíku, C_{1-6} alkylovou skupinu, C_{3-5} alkenylou skupinu nebo skupinu benzylovou,

R značí atom vodíku, C_{1-2} alkylovou skupinu a

R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku nebo spolu dohromady značí chemickou vazbu, a/nebo jejich adičních solí s kyselinami.

Výhodné jsou takové sloučeniny, ve kterých R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku.

Výraz C_{1-6} alkylová skupina zahrnuje skupiny s přímým i rozvětveným řetězcem, např. metylovou, etylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou, sek.butylovou, terc.-butylovou, n-pentylovou a n-hexylovou skupinu.

C_{3-5} alkenylou skupina zahrnuje například allylový a 3,3-dimetylpropen-2-yllový zbytek.

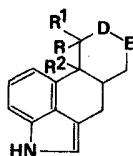
Ilustrativní příklady nových derivátů isochinolinu podle vynálezu jsou uvedeny níže:

- 1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7-n-propyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7-n-hexyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7-isopropyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;
- 7-cyklopropyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg] isochinolin;

7-cyklopropylmetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 7-benzyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 7-allyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 7-(3,3-dimetylpropen-2-yl)-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 7-acetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 9-etyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 9-etyl-7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 9-benzyl-7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-n-propyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-n-hexyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-isopropyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-cyklopropyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-cyklopropylmetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-benzyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-allyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 8-(3,3-dimetylpropen-2-yl)-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin; a
 8-acetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 2-brom-7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 2-chlor-7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 2-brom-7-cyklopropylmetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo [4,3-fg]isochinolin;
 2-brom-8,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 2-chlor-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;
 2-brom-8-cyklopropylmetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo [3,4-gh]isochinolin;

Nové deriváty isochinolinu podle vynálezu jsou použitelné ve formě báze i adiční soli s kyselinou. Adiční soli s kyselinou jsou výhodně ve formě farmaceuticky přijatelné netoxické adiční soli s vhodnými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, dusičnou, sírovou nebo fosforečnou nebo s organickými kyselinami, například organickými karboxylovými kyselinami, například kyselinou glykolovou, maleinovou, hydroxymaleinovou, fumarovou, vinnou, citrónovou, salicylovou, o-acetoxybenzoovou, nikotinovou nebo isonikotinovou.

Podstata výroby derivátů isochinolinu shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle tohoto vynálezu je v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce VIII



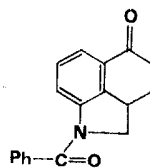
(VIII),

ve kterém R, R¹ a R² mají shora uvedený význam a zbytek D-E značí skupinu obecného vzorce



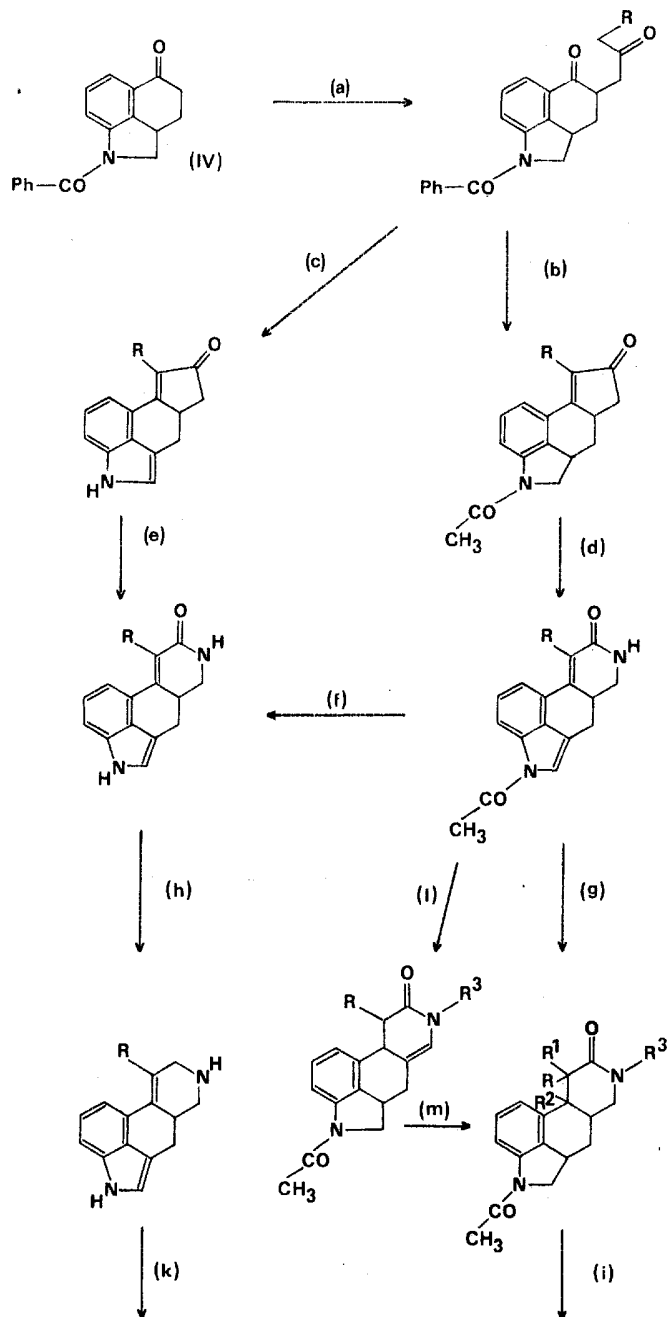
nebo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NR}^3-\text{C}- \end{array}$, v němž R³ má shora uvedený význam, a získaná sloučenina se popřípadě převede v její adiční sůl s kyselinou.

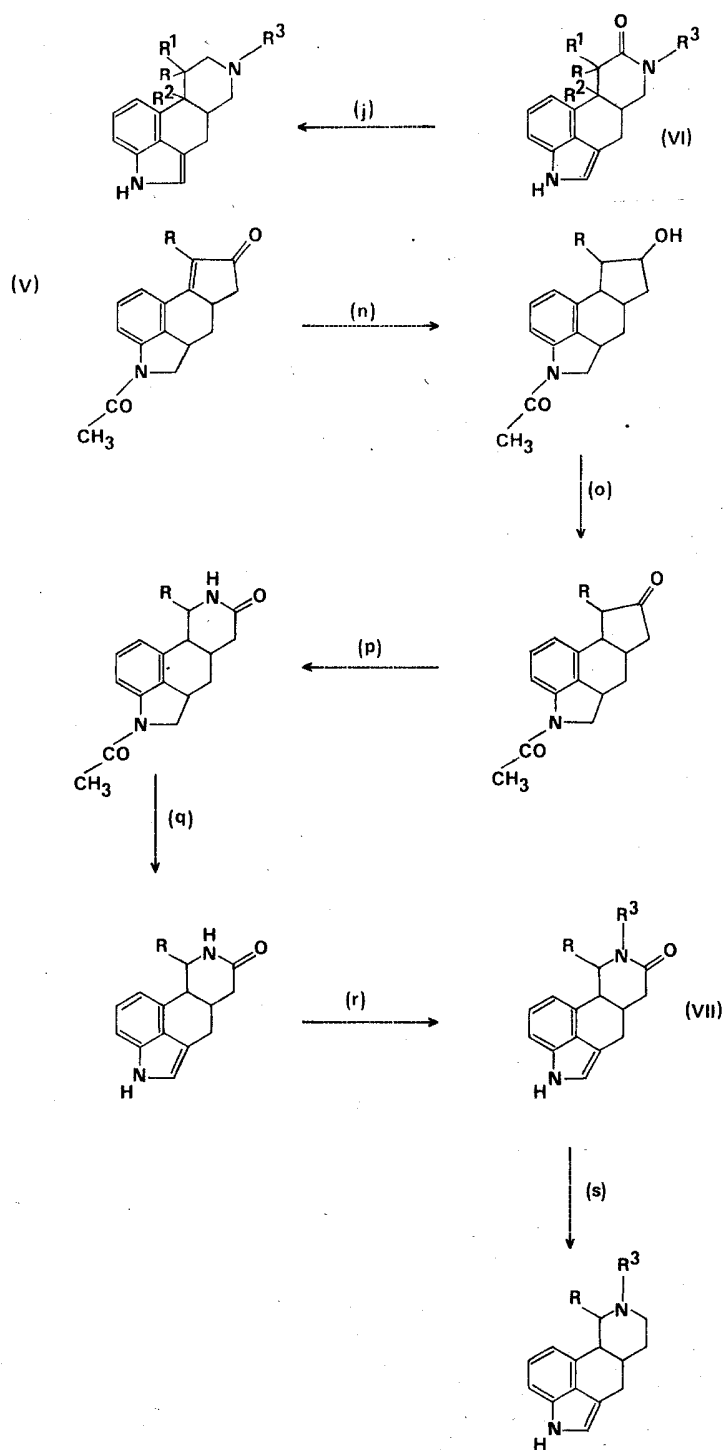
Sloučeniny podle vynálezu lze připravovat též z ketonu obecného vzorce



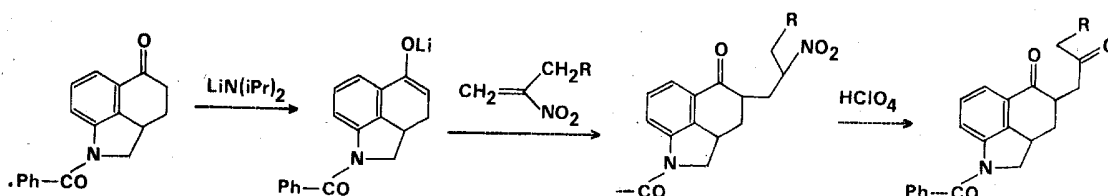
(IV)

popsaného například Kornfeldem se sp., v Journal of the American Chemical Society 78, 3087 (1956) za použití těchto reakčních schémat:





Reakci a) lze uskutečnit tvorbou příslušného enolátu s diisopropylemidem litným v některém vhodném inertním organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu při teplotách v rozmezí -70 až 0°C , následovanou alkylací některým vhodným acetonylečným činidlem, například 2-nitropropenem, načež po alkylaci vzniká hydrolýzou silnou kyselinou, například kyselinou chloristou, diketon:



Stupeň b) představuje aldolovou kondenzaci, kterou lze uskutečnit zahříváním diketonu k varu pod zpětným chladičem se silnou bází, například hydroxidem draselným v alkanovém rozpouštědle, například v etanolu. Během cyklizace se štěpí ochranná skupina. Po částečném zpracování se uvádí do reakce surový indolinový derivát s anhydridem kyseliny octové nebo podobným acetylačním činidlem za účelem chránění dusíkového atomu v systému v poloze-1.

Reakce c) zahrnuje aldolovou kondenzaci, podobnou reakci b) za účelem získání cyklické indolinové struktury, avšak dusíkový atom v poloze-1 není v tomto stadiu chráněn. Indolinový fragment se tvoří aromatizací aktivním kyslíčným manganičitým nebo některým jiným vhodným dehydratačním činidlem, za použití organického rozpouštědla, například acetonu.

Reakce d), e) a p) lze provést dvěma způsoby. První z těchto způsobů zahrnuje dobře známou Schmidovu reakci, při které se uvádí do reakce keton s dusíkovodíkovou kyselinou v přítomnosti vhodné kyseliny, například kyseliny sírové. Keton lze případně převést v příslušný oxim, který se potom podrobí Beckmannovu přesmyku.

Reakce f), i) a q) zahrnuje následné odstranění ochranné skupiny z dusíkového atomu v poloze-1 za použití silné báze, například hydroxidu draselného, následované aromatizací za použití podobných podmínek, jakých bylo použito u výše uvedené reakce c).

Reakce N-alkylace g) a r) lze uskutečnit generací aniontu pomocí silné báze, například hydridem sodným při teplotě 60 až 65 °C, následované alkylací některým vhodným alkylačním činidlem. Reakce I se provádí za mírně zvýšené teploty, například při teplotě od 70 až 75 °C a po dobu asi tří hodin.

Reakce h), j) a s) zahrnuje redukci amidu za použití chemického redukčního činidla, například dihydrido-bis-(2-metohyetoxy)aluminátu sodného v netečném rozpouštědle, např. v benzenu, toluenu nebo tetrahydrofuranu při teplotě například od 0 do 50 °C.

Reakce k) zahrnuje obvyklou alkylaci nebo acylační reakci, které lze uskutečnit za použití činidel, například chloridu kyseliny nebo příslušného alkylhalogenidu nebo tosylátu. Sled reakcí h) a k) lze obrátit.

Reakce n) zahrnuje redukci ketonu obecného vzorce II katalytickou hydrogenací za použití vodíku v přítomnosti Adamsova katalyzátoru a reakce m) se provádí stejným způsobem.

Reakci o) lze uskutečnit kterýmkoliv vhodným oxidačním způsobem, například za použití Jonesova činidla nebo pyridiniumchlorochromátu.

S cílem získat sloučeniny obecného vzorce I s atomem halogenu v poloze 2 ergolino-vého kruhu se uvádí do reakce příslušná sloučenina s halogenačním činidlem, s výhodou v organickém rozpouštědle. Například, v případě chlorovaných sloučenin se uvádí příslušná sloučenina do reakce s vhodným zdrojem pozitivního chloru, například N-chlorsukcinimidem, sulfurylchloridem nebo chlorbenzotriazolem, s výhodou způsobem popsaným v US patentu č. 4 098 790. V případě bromovaných sloučenin se příslušná výchozí látka uvádí do reakce

s vhodným zdrojem pozitivního bromu, například s N-bromsukcinimidem, pyridiniumbromid-perbromidem a zejména fenyltrimetylammoniumbromidem.

Sloučeniny podle vynálezu mají použitelnou účinnost na centrální nervový systém. Účinnost byla prokázána rozsáhlým testováním na zvířecích modelech za použití dobře osvědčených způsobů, například vyvolání katalepsie, blokády podmíněné reakce a antagonismu stereotypického chování vyvolaného amfetaminem u krysy.

Specificky, sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou význačnými centrálně účinnými neuroleptiky s neuroleptickými, sedativními nebo relaxačními nebo antiemetickými vlastnostmi. Tyto vlastnosti napojené na jejich vysoký terapeutický index je činí použitelnými v léčbě mírných anxiózních stavů a některých druhů psychotických podmínek, například schizofrenie a akutní manie.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou účinnými v širokém rozsahu dávkování, přičemž aktuální dávka, která je aplikována, závisí na takových faktorech, jako je jednotlivá použitá látka, podmínky léčby, druh a velikost léčeného živočicha. Požadované dávkování se však bude pohybovat obvykle v rozmezí od 0,05 do 10 mg/kg denně, například při léčbě dospělých lidí lze používat dávky od 0,2 do 5 mg/kg.

Sloučeniny a soli se podávají obvykle orálně nebo injekčně, pro tento účel budou uvedené sloučeniny a soli používány obvykle ve formě farmaceutické směsi. Takové směsi se připravují způsobem dobře známým z farmaceutického oboru a zahrnují obvykle alespoň jednu aktivní sloučeninu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl podle vynálezu ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Při přípravě směsí podle vynálezu se míchá obvykle aktivní složka s nosičem nebo ředí nosičem nebo uzavírá do nosiče, který může mít formu tobolky, sáčku, papírového váčku nebo jiného obalu. Slouží-li nosič jako zředovač, může být z pevného, polopevného nebo tekutého materiálu, který působí jako vehikulum, excipiens nebo prostředí pro aktivní složku.

Některými příklady vhodných nosičů jsou laktóza, dextróza, sacharóza, sorbit, manit, škroby, arabská guma, fosforečen vápenatý, algináty, tragakanth, želatina, sirup, metyl- a propylester kyseliny hydroxybenzoové, talek, stearát hořečnatý nebo minerální olej.

Směsi podle vynálezu mohou být formulovány, jak je dobře známo z oboru tak, aby poskytovaly rychlé, pozvolné nebo zpožděné uvolňování aktivní složky po podání pacientovi.

V závislosti na způsobu podání lze předchozí směsi formulovat jako tablety, tobolky nebo suspenze pro orální použití a injekční roztoky pro parenterální použití. Výhodné směsi jsou formulovány výhodně do dávkových forem, přičemž jednotlivá dávka obsahuje obvykle 5 až 100 mg aktivní složky.

Následující příklady vynález jenom ilustrují, avšak neomezují.

P ř í k l a d 1

1-benzoyl-4-acetonyl-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)-5(4H)-on

Metyllitium (1,3 M roztok, 4 ml, 0,0052 mol) v tetrahydrofuranu (20 ml) destilovaném z hydridu lithnolitního se ochladí na teplotu -25°C . Přidá se diisopropylamin (0,8 ml, 0,006 mol) a míchá se, až ustane vývoj plynů. Roztok se ochladí na teplotu -70°C a na jednu se přidá 1-benzoyl-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(4H)-on (1,4 g, 0,004 mol), ohřeje se na teplotu -20°C a míchá se, až se vytvoří světle hnědý roztok (45 minut). Ochladí se na teplotu -70°C a přikape se 2-nitropropen (0,5 g, 0,006 mol), ohřeje se na

-30 °C a míchá se po dobu dvou hodin. Přidá se kyselina chloristá (1 ml) a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom vlije do vody (100 ml), extrahuje se etylacetátem, promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří k suchu. Chromatografií na Sorbsilu U 30 silikagelu (50 % EtOAc/hexan) a překrystalováním z metanolu se získá látka uvedená v nadpise. Výtěžek 0,6 g (45 %), teplota tání 117 až 119 °C.

P ř í k l a d 2

Stejně tak se připraví 1-benzoyl-4-(ketobutyl)-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(4H)-on z 1-benzoyl-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(4H)-onu a 2-nitrobutenu ve formě nekryštalického oleje. Výtěžek 66 %, teplota varu 120 °C/6,66 Pa.

P ř í k l a d 3

Stejně, jako je popsáno v příkladu 2, se připraví 1-benzoyl-4-(2-ketopentyl)-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(4H)-on. Získává se ve formě oleje.

P ř í k l a d 4

1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-on

K 1-benzoyl-4-acetonyl-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(4H)-onu (1,3 g, 0,004 mol) v etanolu (100 ml) se přidá v atmosféře dusíku hydroxid draselný (2,0 g) a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětných chladičem po dobu 2 hodin. Reakční směs se vlije do ledu a vody a suší síranem hořečnatým. K bezvodým extraktům se přidá anhydrid kyseliny octové (1 ml) a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny. Odpaření k suchu a překrystalování ze směsi etylacetát/hexan poskytne látku uvedenou v nadpise. Výtěžek 0,6 g (64 %), teplota tání 180 až 182 °C.

P ř í k l a d 5

Stejně tak se získá 1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-on z 1-benzoyl-4-(2-ketobutyl)-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)indol-5(6H)-onu. Výtěžek 57 %, teplota tání 223 až 225 °C.

P ř í k l a d 6

Stejně tak se připraví 1-acetyl-6-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-on z 1-benzoyl-4-(2-ketopentyl)-1,2,2a,3-tetrahydrobenz(cd)-5(6H)-on. Výtěžek 38 %, teplota tání 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 7

Oxim 1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-onu

1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-on (200 mg), hydrochlorid hydroxyleminu (100 mg) a octan sodný (50 mg) v metanolu (10 ml) se zahřívají k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se ponechá ochladit, látka uvedená v nadpise se izoluje filtrací a promyje vodou. Výtěžek 200 mg (95 %). Struktura byla potvrzena pomocí NMR a hmotové spektroskopie.

P ř í k l a d 8

Stejně tak se připraví oxim 1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-onu z 1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]inden-7(6H)-onu, výtěžek 95 %, teplota tání >320 °C (rozklad).

P ř í k l a d 9

1-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

Oxim 1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu (200 mg) v polyfosforečné kyselině (2 ml) se míchá a zahřívá 2 hodiny na 60 °C. Reakční směs se zředí studenou vodou, extrahuje chloroformem, promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Krystalizací z metanolu se získá produkt uvedený v nadpisu, výtěžek 160 mg (90 %), teplota tání 300 až 305 °C (rozklad).

P ř í k l a d 10

Stejně tak se připraví 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z oximu 1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu, výtěžek 180 mg (90 %), t. t. 214 až 216 °C.

P ř í k l a d 11

1-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

1-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on (2,2 g, 0,0087 mol) v ledové kyselině octové (20 ml) se za míchání zehřeje na 60 °C. Přidá se azid sodný (0,6 g, 0,0087 mol) a potom koncentrovaná kyselina sírová (2 ml) po kapkách během 5 minut. Reakční směs se míchá při 60 až 65 °C, až ustane vývoj plynů. Potom se ještě dvakrát přidá azid sodný a koncentrovaná kyselina sírová, čímž se dokončí přeměna veškerého výchozího materiálu. Reakční směs se pak vlije na směs ledu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitenu sodného, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Krystalizací z metanolu se získá produkt uvedený v nadpisu, výtěžek 1,7 g (73 %), t. t. 300 až 305 °C (rozklad).

P ř í k l a d 12

Stejně tak se připraví 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolu[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu, (75 %), t. t. 214 až 216 °C.

P ř í k l a d 13

Stejně tak se připraví 1-acetyl-9-etyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-8-etyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu, (85 %), t. t. 213 až 215 °C.

P ř í k l a d 14

1-acetyl-7-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

1-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on (140 mg, 0,0005 mol) se přidá za míchání k suspenzi hydridu sodného (50% disperze, 30 mg, 0,006 mol) v dimethylformemidu (10 ml) při 60 °C. Reakční směs se míchá 30 minut, ochladí se na 10 °C a přidá se metyljodid (100 mg, 0,0007 mol). V míchání se pokračuje dalších 30 minut, reakční směs se zředí vodou, extrahuje chloroformem, extrakt se promyje vodou, vysuší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Krystalizací z ethylacetátu se získá produkt uvedený v nadpisu, výtěžek 60 mg (37 %) a jeho struktura byla potvrzena hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 15

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7,9-dimetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]-isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (75 %), t. t. 210 až 212 °C.

P ř í k l a d 16

1-acetyl-7-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

1-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)on (2,7 g, 0,01 mol) a cetyltrimethylamoniumbromid (3,7 g, 0,01 mol) se suspendují v tetrahydrofuranu (50 ml) a suspenze se míchá při teplotě místnosti. Přidá se metyljodid (3,0 g, 0,02 mol) a 50% hydroxid sodný (50 ml) a směs se prudce míchá 18 hodin. Reakční směs se vlije do ledové vody, extrahuje etylacetátem, promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří se do sucha. Chromatografií na silikagelu U 30, elucí 1 % metenolu v chloroformu a krystalizací z etylacetátu se získá sloučenina uvedená v nadpisu, 1,3 g (48 %), t. t. 250 až 255 °C.

P ř í k l a d 17

Stejně tak se získá 1-acetyl-7,9-dimetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (58 %), t. t. 210 až 212 °C.

P ř í k l a d 18

Stejně tak se připraví 1-acetyl-9-etyl-7-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]-isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-etyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (61 %), t. t. 179 až 180 °C.

P ř í k l a d 19

Stejně tak se připraví 1-acetyl-9-metyl-7-n-propyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]-isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (91 %), t. t. 75 až 78 °C.

P ř í k l a d 20

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7-n-hexyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]-isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (81 %), t. t. 82 až 84 °C.

P ř í k l a d 21

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7-allyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]-isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (94 %), t. t. 135 °C.

P ř í k l a d 22

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7-(3,3-dimetylpropen-2-yl)-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (71 %), t. t. 89 až 90 °C.

P ř í k l a d 23

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7-cyklopropylmethyl-9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (42 %), t. t. 177 až 180 °C.

P ř í k l a d 24

Stejně tak se připraví 1-acetyl-7-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (39 %), t. t. 215 až 218 °C.

P ř í k l a d 25

1-acetyl-7,9-dimethyl-1,2,3,4,9,10-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on se připraví postupem podle příkladu 14, s tím rozdílem, že reakční směs se míchá při 75 °C 3 hodiny, t. t. 233 až 235 °C.

P ř í k l a d 26

1-acetyl-7,9-dimethyl-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

1-acetyl-7,9-dimethyl-1,2,3,4,9,10-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on (100 mg) v etanolu (20 ml) se hydrogenuje při 0,39 MPa na kysličníku platiničitém (10 mg) 4 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Krystalizací ze směsi acetonitril-diethyleter se získá sloučenina uvedená v nadpisu o t. t. 204 až 206 °C.

P ř í k l a d 27

7-methyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

K 1-acetyl-7-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochindolin-8(7H)-onu (100 mg) v etanolu (20 ml) se přidá 50% roztok NaOH (5 ml) a míchá se při 60 °C 18 hodin. Reakční směs se vlije na směs ledu a vody, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO₄) a odpaří se do sucha. Surový 7-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on se rozpustí v acetonu a míchá se 18 hodin s kysličníkem manganičitým na aktivním uhlí (1 g) (Journal of Organic Chemistry 32, 3971 (19170)). Kysličník manganičitý se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha. Krystalizací z etylacetátu se získá produkt uvedený v nadpisu v krystalinické formě a jeho struktura byla potvrzena hmotovou spektroskopii.

P ř í k l a d 28

Stejně tak se připraví 7,9-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7,9-dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, t. t. 237 až 239 °C.

P ř í k l a d 29

Stejně tak se připraví 9-ethyl-7-methyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-ethyl-7-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (53 %), t. t. 246 až 249 °C.

P ř í k l a d 30

Stejně tak se připraví 9-metyl-7-n-propyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-9-metyl-7-n-propyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (36 %), t. t. 192 až 195 °C.

P ř í k l a d 31

Stejně tak se připraví 7-n-hexyl-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7-n-hexyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (35 %), t. t. 139 až 141 °C.

P ř í k l a d 32

Stejně tak se připraví 7-allyl-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7-allyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (55 %).

P ř í k l a d 33

Stejně tak se připraví 7-(3,3-dimetylpropen-2-yl)-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7-(3,3-dimetylpropen-2-yl)-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu. (48 %), t. t. 225 až 230 °C.

P ř í k l a d 34

Stejně tak se připraví 7-cyklopropylmetyl-9-etyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7-cyklopropylmetyl-9-etyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, t. t. 231 až 215 °C.

P ř í k l a d 35

Stejně tak se připraví 7-benzyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7-benzyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (47 %), t. t. 207 až 208 °C.

P ř í k l a d 36

Stejně tak se připraví 7,9-dimetyl-1,4,5,6,9,10-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z 1-acetyl-7,9-dimetyl-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, t. t. 217 až 219 °C.

P ř í k l a d 37

7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát

7-metyl-1,4,5,6,7,8-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on (200 mg) se rozpustí v suchém benzenu (10 ml) a za míchání při teplotě místnosti se přidá natrium dihydrobis-(2-metoxyetoxy)aluminát (Red-Al) (70% roztok v benzenu, 0,5 ml) a směs se míchá 2 hodiny. Reakční směs se zředí studenou vodou, extrahuje se etylacetátem, extrakt se promyje vodou a suší (MgSO_4). Přidá se kyselina maleinová (0,1 g) v etylacetátu (5 ml) a sůl se nechá vykrystalovat. Výtěžek 220 mg (79 %), t. t. 200 až 202 °C.

P ř í k l a d 38

Stejně tak se připraví 7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin z 7,9-dimetyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu a stejně se charakterizuje, t. t. 166 až 169 °C.

P ř í k l a d 39

Stejně tak se připraví 9-etyl-7-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 9-etyl-7-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu (80 %), t. t. 175 až 177 °C.

P ř í k l a d 40

Stejně tak se připraví 9-metyl-7-n-propyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 9-metyl-7-n-propyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (76 %), t. t. 130 až 132 °C.

P ř í k l a d 41

Stejně tak se připraví 7-n-hexyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 7-n-hexyl-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (75 %), t. t. 149 až 151 °C.

P ř í k l a d 42

Stejně tak se připraví 7-allyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát ze 7-allyl-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (80 %), t. t. 153 až 155 °C.

P ř í k l a d 43

Stejně tak byl připraven 7-(3,3-dimethylpropen-2-yl)-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 7-(3,3-dimethylpropen-2-yl)-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (80 %), t. t. 105 až 106 °C.

P ř í k l a d 44

Stejně tak se připraví 7-cyklopropylmetyl-9-etyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 7-cyklopropylmetyl-9-etyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu.

P ř í k l a d 45

Stejně tak se připraví 7-benzyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát ze 7-benzyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, (61 %), t. t. 206 až 208 °C.

P ř í k l a d 46

Stejně tak se připraví 7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát ze 7,9-dimetyl-1,4,5,6,9,10-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu.

Příklad 47

1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

K 1-acetyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu (100 mg) v etanolu (5 ml) a dioxanu (5 ml) se přidá 50% roztok hydroxidu sodného (5 ml) a míchá se 18 hodin. Reakční směs se vlije na směs ledu a vody, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha.

Surový 1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on se rozpustí v acetonu a míchá se 18 hodin s kyslíčnickem manganičitým na aktivním uhlí (1 g). Kyslíčnick manganičitý se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha. Krystalizací z etylacetátu se získá produkt uvedený v nadpisu o t. t. 142 až 144 °C. Struktura produktu byla potvrzena kombinací, IČ, UV a hmotové spektroskopie.

Příklad 48

Stejně tak se připraví 9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on z acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, t. t. 198 °C (etylacetát).

Příklad 49

7-cyklopropylacetamido-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on

K roztoku 9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu (40 mg) v metylenchloridu (10 ml) se přidá trietylemin (5 kapek) a chlorid kyseliny cyklopropan-karboxylové (4 kapky). Reakční směs se míchá 4 hodiny, zředí se dalším metylenchloridem, promyje se vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Krystalizací z etylacetátu se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

Příklad 50

1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin

1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-on (20 mg) se rozpustí v suchém benzenu (10 ml) a míchá se při teplotě místnosti. Pak se přidá Red-Al (70% roztok v benzenu, 0,1 ml) a míchá se 2 hodiny. Reakční směs se zředí vodou, extrahuje chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Surový amid se rozpustí v etylacetátu (5 ml) a přidá se kyselina maleinová (10 mg) v etylacetátu (1 ml). Krystalický produkt se odfiltruje.

Příklad 51

Stejně tak se připraví 9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát z 9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu, t. t. 198 až 200 °C.

Příklad 52

Stejně tak se připraví 7-cyklopropylmetyl-9-metyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát ze 7-cyklopropylacetamido-9-metyl-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isochinolin-8(7H)-onu.

P ř í k l a d 53

4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on

K 1-benzoyl-4-acetonyl-1,2,3,4-tetrahydrobenz[cd]indol-5(4H)-onu (1,3 g, 0,004 mol) v etanolu (100 ml) se pod atmosférou dusíku přidá hydroxid draselný (2,0 g) a vaří se pod zpětným chladičem 2 hodiny. Reakční směs se vlije na směs ledu a vody, extrahuje se chloroformem, extrakt se suší (MgSO_4) a odpaří do sucha.

Surový 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[4,3-ef]indan-7(6H)-on se rozpustí v acetonu (50 ml) a míchá se s kysličníkem manganičitým na aktivním uhlí 36 hodin. Kysličník manganičitý se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha. Krystalizací ze směsi chloroform-etylacetát se získá krystalický pevný produkt uvedený v nadpisu.

P ř í k l a d 54

Stejně tak se připraví 8-metyl-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on z 1-benzoyl-4-(2-oxobutyl)-1,2,2a,3-tetrahydrobenz[cd]indol-5(4H)-onu, (30 %), t. t. 257 až 259 °C.

P ř í k l a d 55

Oxim 4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu

4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on (200 mg), hydroxylaminhydrochlorid (100 mg) a octan sodný (50 mg) v propanolu (10 ml) se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zředí chloroformem, zfiltruje se přes vrstvičku kysličníku hlinitého a odpaří do sucha. Krystalizací z tetrachlormetanu se získá produkt uvedený v nadpisu. Výtěžek 150 mg (75 %).

P ř í k l a d 56

Stejně tak se připraví oxim 8-metyl-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu z 8-metyl-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu, t. t. 190 až 200 °C.

P ř í k l a d 57

1-acetyl-7-hydroxy-8-metyl-2,3,4,5,6,7,8,9-oktahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan

1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on (100 mg) v etanolu (100 ml) se hydrogenuje s kysličníkem platičitým (10 mg) při 0,38 MPa tak dlouho, až ustane spotřeba vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha. Krystalizací z etanolu se získá produkt uvedený v nadpisu. Výtěžek 80 mg (80 %), t. t. 223 až 224 °C.

P ř í k l a d 58

1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5,8,9-hexahydro-1H-indol[3,4-fg]indan-7(6H)-on

K 1-acetyl-7-hydroxy-8-metyl-2,3,4,5,6,7,8,9-oktahydro-1H-indolo[3,4-fg]indanu (50 mg) v acetonu (10 ml) se za míchání přidá Jonesovo činidlo (1 ml). V míchání se pokračuje 18 hodin a pak se přidá přebytek metanolu, aby se rozložil přebytek činidla. Reakční směs se odpaří do sucha, zbytek se rozdělí mezi vodu a chloroform, rozpouštědlo se oddělí, promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpařením do sucha se získá produkt uvedený v nadpisu. Produkt se krystaluje z etylacetátu, (68 %), t. t. 171 až 172 °C.

P ř í k l a d 59

1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on

1-acetyl-8-metyl-2,3,4,5,8,9-hexahydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on (100 mg) v ledové kyselině octové (5 ml) se míchá a zahřeje na 50 °C. Přidá se azid sodný (40 mg) a potom koncentrovaná kyselina sírová (0,1 ml). V míchání se pokračuje při 50 až 55 °C, až ustane vývoj plynu.

Dalším přidáváním azidu sodného a koncentrované kyseliny sírové se dokončí přeměna veškerého výchozího materiálu. Reakční směs se pak vlije na směs ledu a nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha. Krystalizací z etylacetátu se získá produkt uvedený v nadpisu, t. t. 224 až 226 °C.

P ř í k l a d 60

9-metyl-1,4,5,6,9,10-hexahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on

1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on (100 mg) v etanolu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti a přidá se 50% roztok hydroxidu sodného (5 ml) a v míchání se pokračuje 18 hodin. Reakční směs se pak vlije do ledové vody, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpařením do sucha se získá produkt uvedený v nadpisu, jehož struktura byla potvrzena NMR a hmotovou spektroskopií.

P ř í k l a d 61

1-acetyl-8,9-dimetyl-1,2,3,4,5,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on

Roztok 1-acetyl-9-metyl-1,2,3,4,5,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-onu (100 mg) a hydridu sodného (20 mg) v bezvodém dimetylformamidu (20 ml) se míchá pod atmosférou dusíku a zahřívá se 60 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se ochladí na 10 °C a přidá se metyljodid (0,1 ml). Reakční směs se míchá 30 minut, zředí se vodou, extrahuje se chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpařením do sucha se získá sloučenina uvedená v nadpisu, která se krystaluje z etylacetátu, t. t. 184 až 186 °C.

P ř í k l a d 62

8,9-dimetyl-1,4,5,6,9,10-hexahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on

1-acetyl-8,9-dimetyl-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on (0,3 g) v kyselině octové (10 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (10 ml) se vaří pod zpětným chladičem 5 hodin. Reakční směs se vlije do ledové vody, zalkalizuje hydroxidem sodným, extrahuje chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpaří do sucha.

Bílá pevná látka se znovu rozpustí v acetonu (20 ml) a přidá se kysličník manganičitý na aktivním uhlí (3 g). Směs se míchá 10 hodin, katalyzátor se odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a krystalizací z etylacetátu se získá produkt uvedený v nadpisu o t. t. 250 až 252 °C.

P ř í k l a d 63

8,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]isochinolin

8,9-dimetyl-1,4,5,6,9,10-hexahydroindolo[3,4-gh]isochinolin-7(8H)-on (50 mg) rozpouš-

těný v suchém benzenu (10 ml) se míchá při teplotě místnosti a přidá se "Red-Al" (0,1 ml). Roztok se míchá 2 hodiny, vlije do studené vody, extrahuje chloroformem, extrakt se promyje vodou, suší (MgSO_4) a odpařením do sucha se získá produkt uvedený v nadpisu, jehož struktura byla potvrzena kombinací NMR a hmotové spektroskopie.

P ř í k l a d 64

7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin (700 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a přidá se trimetylamoniumtribromid (1,1 g). Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, zředí vodou, zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného, extrahuje etylacetátem, a extrakt se promyje, suší a odpaří do sucha. Surový produkt se chromatografuje na zásaditém kysličníku hlinitém s chloroformem a po odpaření se získá 500 mg bílého pevného zbytku. Ten se rozpustí v etanolu a přidá se kyselina maleinová (0,3 g). Roztok se zaveří s éterem, až se objeví krystaly; 2-brom-7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolinmaleinát se odfiltruje, t. t. 194 až 196 °C.

Následující příklady ilustrují farmaceutické přípravky obsahující účinné sloučeniny podle vynálezu. Použitou účinnou sloučeninou je 7,9-dimetyl-1,4,5,6,7,8-hexahydroindolo[4,3-fg]isochinolin; ovšem je nutno podotknout, že tato sloučenina může být nahrazena jinou účinnou sloučeninou podle vynálezu.

P ř í k l a d 65

Tablety obsahující každá 10 mg účinné složky se připravují takto:

aktivní složka	10 mg
bramborový škrob	45 mg
laktosa	35 mg
polyvinylpyrrolidon (jako 10% vodný roztok)	4 mg
sodná sůl glykolátu škrobu	4,5 mg
stearan hořečnatý	0,5 mg
talek	1 mg
celkem	100 mg

Účinná složka, škrob a laktóza se prosijí sítím (č. 44 mesh B. S.) a důkladně promísí. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smísí s výslednými prášky a potom se protlačí sítím (č. 12 mesh B. S.). Takto získané granule se suší při 50 až 60 °C a prosijí se přes síto (č. 16 mesh B. S.). Sodná sůl glykolátu škrobu, stearan hořečnatý a talek, předem prosáté sítím (č. 60 mesh B. S.) se pak přidávají ke granulátu, který se po promísení slisuje na tabletovacím stroji a připraví se tablety vážící každá 100 mg.

P ř í k l a d 66

Kapsle obsahující každá 20 mg účinné složky se připraví takto:

účinná složka	20 mg
škrob	89 mg
laktóza	89 mg
stearan hořečnatý	2 mg
celkem	200 mg

Účinná složka, laktóza, škrob a stearan hořečnatý se prosijí sítím (č. 44 mesh B. S.) a plní do tvrdých želatinových kapslí po 200 mg dávkách.

P ř í k l a d 67

Čípky obsahující po 25 mg účinné složky se připraví takto:

účinná složka	25 mg
glyceridy nasycených	
mastných kyselin	2 000 mg

Účinná složka se prosije sítem (č. 60 mesh B. S.) a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztevených za použití minimálního potřebného množství tepla. Směs se pak nalije do čípkových forem s nominálním obsahem 2 g a nechá se vychladnout.

P ř í k l a d 68

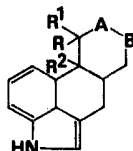
Suspense obsahující 5 mg účinné látky v 5 ml se připraví takto:

účinná látka	5 mg
sodná sůl karboxymetylcelulózy	50 mg
sirup	1,25 ml
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
chuťové korigens	q. s.
barvivo	q. s.
chloroformová voda do	5 ml

Účinná látka se prosije sítem (č. 44 mesh B. S.), smísí se se sodnou solí karboxymetylcelulózy 50 a se sirupem, čímž vznikne hladká pasta. Roztok kyseliny benzoové, chuťové korigens a barvivo se zředí trochou chloroformové vody a za míchání se přidají k pastě. Potom se přidá dostatečné množství chloroformové vody, aby se dosáhlo potřebného objemu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby derivátů isochinolinu obecného vzorce I



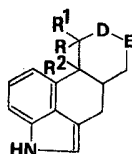
(I),

ve kterém

zbytek A-B značí skupinu obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ nebo $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, v němž R^3 značí atom vodíku, C_{1-6} alkylovou skupinu, C_{3-5} alkenylovou skupinu nebo skupinu benzylovou

R značí atom vodíku, C_{1-2} alkylovou skupinu a

R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku nebo spolu dohromady značí chemickou vazbu, a/nebo jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

R, R¹ a R² mají shora uvedený význam a

zbytek D-E značí skupinu obecného vzorce $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NR}^3$ nebo $-\text{NR}^3-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$, v němž R³ má shora uvedený význam, a získaná sloučenina se popřípadě převede v její adiční sůl s kyselinou.