



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.05.79 (P. 215772)

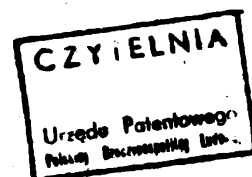
Pierwszeństwo: 23.05.78 dla zastrz. 6,7
12.04.79 dla zastrz. 1, 2, 3,
4, 5

Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 14.07.80

Opis patentowy opublikowano: 20.02.1984

Int. Cl.³ C07D 471/04
C07D 471/06



Twórcy wynalazku: David Christopher Horwell, Dawid Edward Tupper

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, Londyn (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ lub $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, w którym R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej i 3—6 atomach węgla w reszcie cykloalkilowej; ewentualnie podstawioną resztę benzyłową, alkenylową o 3—6 atomach węgla lub alkanoilową o 1—4 atomach węgla; R oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną resztę benzyłową; R^1 i R^2 , każde oznacza atom wodoru lub oba podstawniki razem, oznaczają wiązanie chemiczne, a X oznacza atom wodoru lub chlorowca, lub soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe heterocykliczne związki wykazują szereg właściwości farmakologicznych, zwłaszcza w leczeniu zaburzeń działania ośrodkowego układu nerwowego u ssaków.

Nowe związki wywodzące się z układu pierścieniowego ergoliny o wzorze 2, nieoczekiwanie wykazują najróżnorodniejszą aktywność farmakologiczną. Przykładowo, amidy kwasu lizerginowego wykazują cenne i unikalne farmakologiczne właściwości tak jak i występujące w naturze alkaloidy peptydowe jak ergokornina, ergokryptyna, ergo-

2

novina, ergocristina, ergosina i ergotamina, syntetyczne pobudzające skurcze macicy alkaloidy, takie jak methergina i syntetyczny halucynogen dwuetyloamid kwasu lizerginowego lub LSD. Ergotamina, 9-ergolen, z bocznym łańcuchem peptydowym znajduje zastosowanie w leczeniu migren, a ostatnio stwierdzono, że zarówno ergokornina jak i 2-bromo- α -ergokryptyna, wykazują właściwości inhibitorów prolaktyny oraz nowotworów wywołanych u szczurów działaniem dwumetylobenzoantracenu zgodnie z Nagasawa i Meites- Proc. Soc. Exp. Bio. Med. 135, 469 (1970) i Heuson i wsp. w Europ. J. Cancer, 353 (1970), jak również opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki Pn. nr nr 3 752 888 i 3 752 814.

Pochodne bezpeptydowe ergo, zarówno syntetyczne, półsyntetyczne, jak i pochodzenia naturalnego wykazują również te same wielostronne właściwości farmakologiczne co i pochodne peptydowe. Na przykład D-6-metylo-8-cyjanometyloergolina wytworzona przez Semonsky'ego i wsp. (C011. Czech Chem. Commun. 33, 577 (1968) okazała się użyteczna w zapobieganiu ciąży u szczurów (Nature, 221, 666 (1969) oraz opis patentowy St. Zjedn. Ameryki Pn. nr 3 732 231 — w wyniku interferencji z wydzielaniem przysadkowego luteotropowego hormonu i przysadkowych gonadotropin lub przez zahamowanie wydzielania prolaktyny (patrz Seda i wsp. Reprod. Fert. 24, 263 (1971) i Mantle i Finn ibid 441). Semonsky i wsp. (Coll. Chech.

Chem. Comm. 36, 220 (1971) wytworzyli również D-6-metylo-8-ergolinylacetamid, który jak stwierdzono w badaniach wykazuje również działanie zapobiegające ciąży jak i hamujące aktywność prolaktyny (M. J. Sweeney, J. A. Clemens, E. C. Kornfeld i G. A. Poore, 64 th Annual Meeting Amer. Assoc. Cancer Research, April 1973). Jednakże do tej pory brak jest jakiegokolwiek wzmianki o próbach wytworzenia 8- lub 8-aza albo 6-aza analogów występujących w przyrodzie wyżej opisanych pochodnych ergot-.

Jeśli w związku o wzorze 1 ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-CH_2-NR^3-$ to budowę związku o wzorze 1 można przedstawić wzorem 1a, natomiast jeśli w związku o wzorze 1 ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-NR^3-CH_2-$, to budowę związku o wzorze 1 można przedstawić wzorem 1b.

W takich związkach korzystnie każdy z symboli R^1 i R^2 oznacza atom wodoru.

Określenie alkil o 1—6 atomach węgla oznacza grupę zarówno o prostym jak i rozgałęzionym łańcuchu węglowym, taką jak np. metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylova, sec-butylova, tert-butylova, n-pentylowa i n-heksylowa. Grupą cykloalkilową o 3—6 atomach węgla jest np. grupa cyklopropylowa, cyklobutylova, cyklopentylowa i cykloheksylowa, a grupa cykloalkiloalkilowa o 1—4 atomach węgla w reszcie alkilowej i 3—6 atomach węgla w reszcie cykloalkilowej jest grupa cykloalkilowa taka jak wyżej wymieniona o 3—6 atomach węgla związana z resztą alkilową, taką jak wyżej wymienioną zawierającą 1—4 atomy węgla. Grupą benzylową jest korzystnie niepodstawiona reszta benzylowa ale są to również i reszty benzylowe podstawione np. 1—3 podstawnikami, jak chlorowec, alkil, korzystnie metyl, alkoksyl, korzystnie metoksyl i grupa nitro. Określenie alkenyl o 3—6 atomach węgla obejmuje, np. rodniki allylowy i 3,3-dwumetylopropenylo(2), a określenie grupa alkanoilowa obejmuje np. reszty acetylową i propanoilową. Jako chlorowec wymienia się fluor, chlor, brom i jod, a zwłaszcza chlor i brom.

W przypadku obu związków określonych wzorami 1a i 1b korzystne jest jeśli R^1 i/lub R^2 oznaczają grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla, a X oznacza atom wodoru, a szczególnie korzystną grupę związków o wzorze 1 stanowią te w których podstawnikiem X jest chlor lub brom.

Jako przykłady nowych, wytworzonych sposobem według wynalazku izochinolin wymienia się związki jak:

- 1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
- 7 - metylo-1, 4, 5, 6, 7, 8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
- 7,9 - dwumetylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]izochinolina,
- 7 - n-propylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
- 7 - n - heksylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
- 7 - izopropylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,

- 7-cyklopropylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 7-cyklopropylometylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8 - sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 7-benzylo-1, 4, 5, 6, 7, 8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 7-allylo-9-metylo-1, 4, 5, 6, 7, 8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 7 - (3,3-dwumetylopropenylo(2))-9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 7-acetylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 9-metylo-1, 4, 5, 6, 7, 8 - sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 9 - etylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 9-etylo-7-metylo-1, 4, 5, 6, 7, 8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 9 - benzylo-7-metylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8,9 - dwumetylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-n-propylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-n-heksylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-izopropylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8 - cyklopropylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10 - ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-cyklopropylometylo-9-metylo - 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-benzylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10 - ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-alkilo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-(3,3-dwumetylopropenylo(2))-9-metylo - 1,4,5,6,7,8,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 8-acetylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10 - ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 2 - bromo-7,9-dwumetylo-1,4,5,6,7,8- sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 2-chloro-7-metylo-1,4,5,6,7,8 - sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 2-bromo-7-cyklopropylometylo-9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]-izochinolina,
 - 2-bromo-8,9-dwumetylo-1,4,5,6,7,8,9,10- ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 2 - chloro-9-metylo-1,4,5,6,7,8,9,10 - ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina,
 - 2-bromo-8-cyklopropylometylo-9-metylo - 1,4,5,6,7,8,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolina.
- Wytworzone sposobem według wynalazku nowe izochinoliny są użyteczne zarówno w postaci wolnych zasad, jak i ich soli addycyjnych z kwasami. Solami addycyjnymi są korzystnie farmaceutycznie dozwolone, nietoksyczne sole z odpowiednimi kwasami, takimi jak kwasy nieorganiczne, jak np. kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, azotowy, i kwasy siarkowe oraz fosforowe lub kwasy organiczne, takie jak organiczne kwasy karboksylowe, np. kwas glikolowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, sali-

cyłowy, o-acetoksybenzoesowy, nikotynowy, lub izo-nikotynowy albo organiczne kwasy sulfonowe, np. kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetasulfonowy, tolueno-p-sulfonowy lub naftaleno-2-sulfonowy. Poza solami addycyjnymi z kwasami farmaceutycznie dozwolonymi wymienienia się również sole addycyjne z kwasami, jak kwas pikrynowy lub kwas szczawiowy, które to sole są odpowiednie do oczyszczania wytworzonych związków pośrednich lub dla wytwarzania innych, np. farmaceutycznie dozwolonych soli addycyjnych albo dla identyfikacji charakterystycznych zasad.

Związki o wzorze 1 wytworzyć można zgodnie z wynalazkiem, z odpowiednich ketonów: o wzorze 3, w którym Ph oznacza resztę fenyłową, np. metodą opisaną przez Kornfelda i wsp. w Journal of the American Chemical Society, 78 3087. (1956) prowadząc reakcję zgodnie z przedstawionym na rysunku schematem.

Reakcję oznaczoną symbolem (a) można przeprowadzić według schematu 2 przez wytworzenie odpowiedniego enolanu za pomocą dwuizopropylomidu litu w każdym odpowiednim, obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak tetrahydrofuran w temperaturze od -70 do 0°C i następne alkilowanie odpowiednim czynnikiem acetylującym, takim jak 2-nitroalken, np. 2-nitropropen i po zalkilowaniu poddanie związku hydrolizie mocnym kwasem, np. kwasem nadchlorowym do uzyskaniażądanego dwuketonu.

Etap cyklizacji oznaczony symbolem (b) przedstawia aldolową kondensację, którą można przeprowadzić przez deflegmacyjne ogrzewanie dwuketonu z mocną zasadą taką jak wodorotlenek potasu w alkanolowym rozpuszczalniku, takim jak etanol. Podczas tej cyklizacji zostaje rozszczepiona osłaniająca grupa N-benzoilowa. Po częściowej obróbce surowy indol poddaje się reakcji z bezwodnikiem octowym lub podobnym czynnikiem acylującym w celu osłonięcia atomu azotu-1 układu pierścieniowego.

Reakcja oznaczona symbolem (c) obejmuje aldolową kondensację, podobną do reakcji oznaczonej symbolem (b), dla uzyskania cyklicznego związku ale w tym przypadku atom azotu w położeniu 1 nie jest osłonięty grupą osłaniającą. W tym miejscu formuje się fragment indolu przez aromatyzację aktywnym dwutlenkiem manganu lub innym odpowiednim czynnikiem odwodorniającym przy użyciu organicznego rozpuszczalnika, takiego jak aceton.

Reakcje oznaczone symbolami (d), (e), i (p) można prowadzić dwoma różnymi metodami. Pierwsza z tych metod polega na dobrze znanej reakcji Schmidta, według której keton poddaje się reakcji z kwasem azotowo-donorowym w obecności odpowiedniego kwasu, takiego jak kwas siarkowy. Alternatywnie, keton można przekształcić w odpowiedni oksym i ten poddać następnie przegrupowaniu Beckmann'a.

Reakcje oznaczone symbolami (f), (i) i (g) obejmują kolejne wdsłanianie atomu azotu umiejscowionego w pozycji 1 przez usunięcie osłaniającej go grupy za pomocą mocnej zasady, takiej jak wodorotlenek potasu i następną aromatyzację za po-

mocą metody podobnej do wyżej wymienionej dla reakcji (c).

Reakcje alkilowania atomu azotu, oznaczone symbolami (g) i (r) można przeprowadzić przez wytworzenie anionu za pomocą mocnej zasady, takiej jak wodorek sodu, w temperaturze $60-65^{\circ}\text{C}$ i następne alkilowanie odpowiednim czynnikiem alkilującym.

Reakcję (l) prowadzi się w nieco wyższej temperaturze, np. $70-75^{\circ}\text{C}$ w ciągu około trzech godzin.

Reakcje oznaczone symbolami (h), (j) i (s) obejmują redukcję amidu za pomocą chemicznych czynników redukujących, np. dwuwodorku bis-(2-metoksy-etoksy)-glinianu sodu w obojętnym rozpuszczalniku takim jak benzen, toluen lub tetrahydrofuran w temperaturze, np. $0-50^{\circ}\text{C}$.

Reakcja oznaczona symbolem (k) dotyczy konwencjonalnego alkilowania lub acylowania, które można przeprowadzić stosując takie odczynniki, jak chlorek kwasowy lub bezwodnik albo halogenek odpowiedniego alkilu lub tosyłan. Kolejność reakcji oznaczonych symbolami (h) i (k) może być odwrócona.

Reakcja oznaczona symbolem (n) dotyczy redukcji ketonu przez katalityczne uwodornienie za pomocą wodoru w obecności katalizatora Adams'a, a reakcja oznaczona symbolem (m) prowadzona jest w taki sam sposób.

Reakcję oznaczoną symbolem (o) prowadzi się metodą odpowiedniego utleniania stosując np. odczynnik Jones'a lub chlorochromian pirydyniowy.

Sposóbem według wynalazku można wytworzyć związki o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , A , B i X mają wyżej podane znaczenie, jak i sole addycyjne tych związków z kwasami, jeśli w związku o wzorze 7, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a ugrupowanie -D-E- oznacza resztę o wzorze 8 lub 8a zredukuje się ugrupowanie CO do reszty CH_2 lub podda się chlorowcowaniu związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, a R^1 , R^2 , A i B mają znaczenie jak w związku o wzorze 1 i zastąpi atom wodoru oznaczony symbolem X przez atom chlorowca lub związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza atom wodoru, podda się alkilowaniu lub acylowaniu do otrzymania związku o wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, cykloalkilową o 3-6 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 1-4 atomach węgla w reszcie alkilowej i 3-6 atomach węgla w reszcie cykloalkilowej, ewentualnie podstawioną resztę benzyłową, alkenyłową o 3-6 atomach węgla lub alkanoilową o 1-4 atomach węgla.

W celu wytworzenia związku o wzorze 1, w którym X oznacza atom chlorowca, odpowiedni związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru poddaje się reakcji z czynnikiem chlorującym, korzystnie w organicznym rozpuszczalniku. Na przykład w przypadku związków chlorowych, odpowiedni związek poddaje się reakcji z odpowiednim źródłem chloru, np. N-chlorosukcynimidem, chlorem, siarkowym tlenem lub N-chlorobenzotriazolem, korzystnie według sposobu podanego w opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki Pn. nr 4 098 790. W przypadku związków bromowych, odpowiedni produkt wyjściowy poddaje się reakcji ze źródłem

dodatniego bromu, takim jak np. N-bromosykcynimid, bromek pirydyniowy i nadbromek, a zwłaszcza trójbromek fenylotrójmetyloamoniowy.

Amidy o wzorze 5 i 6 są związkami nowymi.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują użyteczną aktywność w działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Aktywność tę wykazano w szeroko przeprowadzonych badaniach na zwierzętach zgodnie z ogólnie przyjętą procedurą, taką jak wywołanie stanu katepsji, blokowanie warunkowanego unikania reakcji i zmiany typowego zachowania się szczurów wywołanego amfetaminą. Związki o wzorze 1, jak i ich sole farmakologicznie dozwolone sole addycyjne z kwasami są substancjami wykazującymi potężne działanie na ośrodkowy układ nerwowy o właściwościach neuroleptycznych, uspokajających lub działających rozluźniająco, jak i przeciwwymiotnie. Właściwości te w połączeniu z ich wysokim indeksem terapeutycznym powodują użyteczność tych związków w leczeniu łagodnych stanów lękowych, jak i pewnych typów schorzeń psychofizycznych, takich jak schizofrenia i ostre psychozy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują aktywność w bardzo szerokim zakresie dawek, przy czym aktualna wielkość dawki zależy od szeregu czynników, jak zwłaszcza rodzaju użytego związku, warunków leczenia i typu rozmiarów leczonego ssaka. Jednakże normalnie dawka wynosi 0,05–10 mg/kg/dzień, np. w leczeniu dorosłych ludzi można stosować 0,2–5 mg/kg/dzień substancji czynnej.

Związki i ich sole można podawać doustnie lub w postaci iniekcji, tj. w postaci odpowiedniego preparatu farmaceutycznego. Takie preparaty wytwarza się dobrze znanymi w farmacji metodami, przy czym zawierają one substancję czynną lub jej farmaceutycznie dozwoloną sól razem z farmaceutycznie dozwolonym nośnikiem. Preparaty takie wytwarza się przez zmieszanie substancji i czynnej z nośnikiem lub rozcieńczenie ich nośnikiem lub wprowadzenie ich do nośnika, którym może być kapsułka, saszetka, opłatek lub inny pojemnik. Jeśli nośnik spełnia rolę rozcieńczalnika, to może nim być substancja o konsystencji stałej, półpłynnej lub ciekłej, działająca, jako nośnik, rozcieńczalnik lub medium.

Jako przykłady odpowiednich nośników wymienia się laktozę, dekstrozę, sacharozę, sorbitol, mannitol, skrobię, żywicę akacjową, fosforan wapnia, alginiany, tragakant, żelatynę, syrop, metylcelulozę, hydroksybenzoesany metylu i propylu, talk, stearynian magnezu i olej mineralny. Preparaty wytwarza się według dobrze znanych w farmacji metod umożliwiających szybkie lub przedłużone uwalnianie substancji czynnej w organizmie pacjenta.

W zależności od sposobu podawania preparaty substancji czynnej mogą być formułowane w postaci tabletek, kapsulek lub zawiesin dla podawania doustnego i roztworów do iniekcji dla podawania drogą pozajelitową. Preparaty wytwarza się korzystnie w takiej postaci aby dawka jednostkowa zawierała 1–200, a zazwyczaj 5–100 mg aktywnej substancji.

Przykład I. 1-Benzoilo-4-acetonylo-1,2,2a,3,4-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-on. Metylolit (1,3 M roztwór, 4 ml, 0,0052M) w 20 ml tetrahydrofuranu destylowany z nad wodoru litowo-glinowego) oziębia się do temperatury -25°C i do oziębionego metylolitu, dodaje się 0,8 ml (0,006 M) dwuizopropyloaminy i miesza aż do ustania wywiązywania się gazu. Roztwór oziębia się do temperatury -70°C i w jednej porcji dodaje 1,4 g (0,01 m) 1-benzoilo-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-onu, ogrzewa do temperatury -20°C i miesza 45 minut aż do utworzenia klarownego brązowego roztworu. Oziębia do temperatury -70°C i wkrapla 0,5 g (0,006M) 2-nitropropanu, ogrzewa do temperatury -30°C i miesza w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje 1 ml kwasu nadchlorowego i całość miesza w ciągu 18 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa do 100 ml wody, ekstrahuje octanem etylu, myje wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje do suchości. Chromatografuje na żelu krzemionkowym sorbsil U 30 (50% octan etylu/heksan) i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 0,6 g (45% wydajności) związku wymienionego w tytule. Związek ten topnieje w temperaturze $117-119^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. 1-Benzolo-4-(2-ketobutylo)-1,2,2,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-on wytworzono w podobny sposób do opisanego w przykładzie I z 1-benzoilo-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-onu i 2-nitrobutenu. Otrzymano niekrystalizujący olej (wydajność 66%), o temperaturze wrzenia 120°C przy 0,05 mm Hg (oznaczonej w urządzeniu i chłodnicy kulkowej).

Przykład III. 1-Benzolo-4-(2-ketopentylo)-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-on wytworzono według sposobu opisanego w przykładzie II. Związek otrzymano w postaci oleju.

Przykład IV. 1-acetylo-2,3,4,5-czterowodorobenzo-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on. 1,3 g (0,004M) 1-benzoilo-4-acetonylo-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-onu w 100 ml etanolu, w atmosferze azotu, zadaje się 2,0 g wodorotlenku potasu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodu z wodą, ekstrahuje chloroformem i suszy (MgSO_4). 1 ml bezwodnika octowego dodaje się do suchego ekstraktu i miesza w ciągu 1 godziny. Po odparowaniu do suchości i krystalizacji z octanu etylu/heksanu otrzymuje się 0,6 g (wydajność 64%) związku wymienionego w tytule. Produkt topnieje w temperaturze $180-182^{\circ}\text{C}$.

Przykład V. W podobny sposób do opisanego w przykładzie IV wytworzono 1-acetylo-8-metylo-2,3,4,5-czterowodorobenzo-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on z 1-benzodo-4-(2-ketobutylo)-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(6H)-onu. Wydajność: 57%. Produkt topnieje w temperaturze $223-225^{\circ}\text{C}$.

Przykład VI. W podobny sposób do opisanego w przykładzie IV wytworzono 1-acetylo-6-etylo-2,3,4,5-czterowodorobenzo-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on z 1-benzodo-4-(2-ketopentylo)-1,2,2a,3-czterowodorobenzo[cd]indol-5(6H)-onu. Wydajność 38%. Produkt topnieje w temperaturze $168-169^{\circ}\text{C}$.

Przykład VII. Oksym 1-Acetylo-2,3,4,5-czterowodorobenzo-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu. 200 mg

1-acetylo-2,3,4,5-czterowodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu, 100 mg chlorowodoru hydroksylaminy i 50 mg octanu sodu w 10 ml metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995
 1000
 1005
 1010
 1015
 1020
 1025
 1030
 1035
 1040
 1045
 1050
 1055
 1060
 1065
 1070
 1075
 1080
 1085
 1090
 1095
 1100
 1105
 1110
 1115
 1120
 1125
 1130
 1135
 1140
 1145
 1150
 1155
 1160
 1165
 1170
 1175
 1180
 1185
 1190
 1195
 1200
 1205
 1210
 1215
 1220
 1225
 1230
 1235
 1240
 1245
 1250
 1255
 1260
 1265
 1270
 1275
 1280
 1285
 1290
 1295
 1300
 1305
 1310
 1315
 1320
 1325
 1330
 1335
 1340
 1345
 1350
 1355
 1360
 1365
 1370
 1375
 1380
 1385
 1390
 1395
 1400
 1405
 1410
 1415
 1420
 1425
 1430
 1435
 1440
 1445
 1450
 1455
 1460
 1465
 1470
 1475
 1480
 1485
 1490
 1495
 1500
 1505
 1510
 1515
 1520
 1525
 1530
 1535
 1540
 1545
 1550
 1555
 1560
 1565
 1570
 1575
 1580
 1585
 1590
 1595
 1600
 1605
 1610
 1615
 1620
 1625
 1630
 1635
 1640
 1645
 1650
 1655
 1660
 1665
 1670
 1675
 1680
 1685
 1690
 1695
 1700
 1705
 1710
 1715
 1720
 1725
 1730
 1735
 1740
 1745
 1750
 1755
 1760
 1765
 1770
 1775
 1780
 1785
 1790
 1795
 1800
 1805
 1810
 1815
 1820
 1825
 1830
 1835
 1840
 1845
 1850
 1855
 1860
 1865
 1870
 1875
 1880
 1885
 1890
 1895
 1900
 1905
 1910
 1915
 1920
 1925
 1930
 1935
 1940
 1945
 1950
 1955
 1960
 1965
 1970
 1975
 1980
 1985
 1990
 1995
 2000
 2005
 2010
 2015
 2020
 2025
 2030
 2035
 2040
 2045
 2050
 2055
 2060
 2065
 2070
 2075
 2080
 2085
 2090
 2095
 2100
 2105
 2110
 2115
 2120
 2125
 2130
 2135
 2140
 2145
 2150
 2155
 2160
 2165
 2170
 2175
 2180
 2185
 2190
 2195
 2200
 2205
 2210
 2215
 2220
 2225
 2230
 2235
 2240
 2245
 2250
 2255
 2260
 2265
 2270
 2275
 2280
 2285
 2290
 2295
 2300
 2305
 2310
 2315
 2320
 2325
 2330
 2335
 2340
 2345
 2350
 2355
 2360
 2365
 2370
 2375
 2380
 2385
 2390
 2395
 2400
 2405
 2410
 2415
 2420
 2425
 2430
 2435
 2440
 2445
 2450
 2455
 2460
 2465
 2470
 2475
 2480
 2485
 2490
 2495
 2500
 2505
 2510
 2515
 2520
 2525
 2530
 2535
 2540
 2545
 2550
 2555
 2560
 2565
 2570
 2575
 2580
 2585
 2590
 2595
 2600
 2605
 2610
 2615
 2620
 2625
 2630
 2635
 2640
 2645
 2650
 2655
 2660
 2665
 2670
 2675
 2680
 2685
 2690
 2695
 2700
 2705
 2710
 2715
 2720
 2725
 2730
 2735
 2740
 2745
 2750
 2755
 2760
 2765
 2770
 2775
 2780
 2785
 2790
 2795
 2800
 2805
 2810
 2815
 2820
 2825
 2830
 2835
 2840
 2845
 2850
 2855
 2860
 2865
 2870
 2875
 2880
 2885
 2890
 2895
 2900
 2905
 2910
 2915
 2920
 2925
 2930
 2935
 2940
 2945
 2950
 2955
 2960
 2965
 2970
 2975
 2980
 2985
 2990
 2995
 3000
 3005
 3010
 3015
 3020
 3025
 3030
 3035
 3040
 3045
 3050
 3055
 3060
 3065
 3070
 3075
 3080
 3085
 3090
 3095
 3100
 3105
 3110
 3115
 3120
 3125
 3130
 3135
 3140
 3145
 3150
 3155
 3160
 3165
 3170
 3175
 3180
 3185
 3190
 3195
 3200
 3205
 3210
 3215
 3220
 3225
 3230
 3235
 3240
 3245
 3250
 3255
 3260
 3265
 3270
 3275
 3280
 3285
 3290
 3295
 3300
 3305
 3310
 3315
 3320
 3325
 3330
 3335
 3340
 3345
 3350
 3355
 3360
 3365
 3370
 3375
 3380
 3385
 3390
 3395
 3400
 3405
 3410
 3415
 3420
 3425
 3430
 3435
 3440
 3445
 3450
 3455
 3460
 3465
 3470
 3475
 3480
 3485
 3490
 3495
 3500
 3505
 3510
 3515
 3520
 3525
 3530
 3535
 3540
 3545
 3550
 3555
 3560
 3565
 3570
 3575
 3580
 3585
 3590
 3595
 3600
 3605
 3610
 3615
 3620
 3625
 3630
 3635
 3640
 3645
 3650
 3655
 3660
 3665
 3670
 3675
 3680
 3685
 3690
 3695
 3700
 3705
 3710
 3715
 3720
 3725
 3730
 3735
 3740
 3745
 3750
 3755
 3760
 3765
 3770
 3775
 3780
 3785
 3790
 3795
 3800
 3805
 3810
 3815
 3820
 3825
 3830
 3835
 3840
 3845
 3850
 3855
 3860
 3865
 3870
 3875
 3880
 3885
 3890
 3895
 3900
 3905
 3910
 3915
 3920
 3925
 3930
 3935
 3940
 3945
 3950
 3955
 3960
 3965
 3970
 3975
 3980
 3985
 3990
 3995
 4000
 4005
 4010
 4015
 4020
 4025
 4030
 4035
 4040
 4045
 4050
 4055
 4060
 4065
 4070
 4075
 4080
 4085
 4090
 4095
 4100
 4105
 4110
 4115
 4120
 4125
 4130
 4135
 4140
 4145
 4150
 4155
 4160
 4165
 4170
 4175
 4180
 4185
 4190
 4195
 4200
 4205
 4210
 4215
 4220
 4225
 4230
 4235
 4240
 4245
 4250
 4255
 4260
 4265
 4270
 4275
 4280
 4285
 4290
 4295
 4300
 4305
 4310
 4315
 4320
 4325
 4330
 4335
 4340
 4345
 4350
 4355
 4360
 4365
 4370
 4375
 4380
 4385
 4390
 4395
 4400
 4405
 4410
 4415
 4420
 4425
 4430
 4435
 4440
 4445
 4450
 4455
 4460
 4465
 4470
 4475
 4480
 4485
 4490
 4495
 4500
 4505
 4510
 4515
 4520
 4525
 4530
 4535
 4540
 4545
 4550
 4555
 4560
 4565
 4570
 4575
 4580
 4585
 4590
 4595
 4600
 4605
 4610
 4615
 4620
 4625
 4630
 4635
 4640
 4645
 4650
 4655
 4660
 4665
 4670
 4675
 4680
 4685
 4690
 4695
 4700
 4705
 4710
 4715
 4720
 4725
 4730
 4735
 4740
 4745
 4750
 4755
 4760
 4765
 4770
 4775
 4780
 4785
 4790
 4795
 4800
 4805
 4810
 4815
 4820
 4825
 4830
 4835
 4840
 4845
 4850
 4855
 4860
 4865
 4870
 4875
 4880
 4885
 4890
 4895
 4900
 4905
 4910
 4915
 4920
 4925
 4930
 4935
 4940
 4945
 4950
 4955
 4960
 4965
 4970
 4975
 4980
 4985
 4990
 4995
 5000
 5005
 5010
 5015
 5020
 5025
 5030
 5035
 5040
 5045
 5050
 5055
 5060
 5065
 5070
 5075
 5080
 5085
 5090
 5095
 5100
 5105
 5110
 5115
 5120
 5125
 5130
 5135
 5140
 5145
 5150
 5155
 5160
 5165
 5170
 5175
 5180
 5185
 5190
 5195
 5200
 5205
 5210
 5215
 5220
 5225
 5230
 5235
 5240
 5245
 5250
 5255
 5260
 5265
 5270
 5275
 5280
 5285
 5290
 5295
 5300
 5305
 5310
 5315
 5320
 5325
 5330
 5335
 5340
 5345
 5350
 5355
 5360
 5365
 5370
 5375
 5380
 5385
 5390
 5395
 5400
 5405
 5410
 5415
 5420
 5425
 5430
 5435
 5440
 5445
 5450
 5455
 5460
 5465
 5470
 5475
 5480
 5485
 5490
 5495
 5500
 5505
 5510
 5515
 5520
 5525
 5530
 5535
 5540
 5545
 5550
 5555
 5560
 5565
 5570
 5575
 5580
 5585
 5590
 5595
 5600
 5605
 5610
 5615
 5620
 5625
 5630
 5635
 5640
 5645
 5650
 5655
 5660
 5665
 5670
 5675
 5680
 5685
 5690
 5695
 5700
 5705
 5710
 5715
 5720
 5725
 5730
 5735
 5740
 5745
 5750
 5755
 5760
 5765
 5770
 5775
 5780
 5785
 5790
 5795
 5800
 5805
 5810
 5815
 5820
 5825
 5830
 5835
 5840
 5845
 5850
 5855
 5860
 5865
 5870
 5875
 5880
 5885
 5890
 5895
 5900
 5905
 5910
 5915
 5920
 5925
 5930
 5935
 5940
 5945
 5950
 5955
 5960
 5965
 5970
 5975
 5980
 5985
 5990
 5995
 6000
 6005
 6010
 6015
 6020
 6025
 6030
 6035
 6040
 6045
 6050
 6055
 6060
 6065
 6070
 6075
 6080
 6085
 6090
 6095
 6100
 6105
 6110
 6115
 6120
 6125
 6130
 6135
 6140
 6145
 6150
 6155
 6160
 6165
 6170
 6175
 6180
 6185
 6190
 6195
 6200
 6205
 6210
 6215
 6220
 6225
 6230
 6235
 6240
 6245
 6250
 6255
 6260
 6265
 6270
 6275
 6280
 6285
 6290
 6295
 6300
 6305
 6310
 6315
 6320
 6325
 6330
 6335
 6340
 6345
 6350
 6355
 6360
 6365
 6370
 6375
 6380
 6385
 6390
 6395
 6400
 6405
 6410
 6415
 6420
 6425
 6430
 6435
 6440
 6445
 6450
 6455
 6460
 6465
 6470
 6475
 6480
 6485
 6490
 6495
 6500
 6505
 6510
 6515
 6520
 6525
 6530
 6535
 6540
 6545
 6550
 6555
 6560
 6565
 6570
 6575
 6580
 6585
 6590
 6595
 6600
 6605
 6610
 6615
 6620
 6625
 6630
 6635
 6640
 6645
 6650
 6655
 6660
 6665
 6670
 6675
 6680
 6685
 6690
 6695
 6700
 6705
 6710
 6715
 6720
 6725
 6730
 6735
 6740
 6745
 6750
 6755
 6760
 6765
 6770
 6775
 6780
 6785
 6790
 6795
 6800
 6805
 6810
 6815
 6820
 6825
 6830
 6835
 6840
 6845
 6850
 6855
 6860
 6865
 6870
 6875
 6880
 6885
 6890
 6895

-8(7H)-onu wytworzono 1-acetylo-7-n-heksylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 82—84°C. Wydajność: 81%.

Przykład XXI. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XVI, z 1-acetylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 1-acetylo-7-allilo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 135°C. Wydajność: 94%.

Przykład XXII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XVI z 1-acetylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 1-acetylo-7-cyklopropylo-metylo-9-etylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 177—180°C. Wydajność: 42%.

Przykład XXIII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XVI, z 1-acetylo-9-etylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 1-acetylo-7-benzyl-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 215—218°C. Wydajność: 39%.

Przykład XXIV. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XIV, ale z tą różnicą, że mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze 75°C, wytworzono 1-acetylo-7,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 233—235°C.

Przykład XXV. 1-Acetylo-7,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6,9,10-ośmiowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-8(7H)-on. 100 mg 1-acetylo-7,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6,9,10-sześciowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-8(7H)-onu w 20 ml etanolu poddaje się uwodornieniu w ciągu 4 godzin pod ciśnieniem 4218,42 G/cm² w obecności 10 mg tlenku platyny jako katalizatora. Katalizator usuwa się przez odsączenie, a rozpuszczalnik oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem. Po krystalizacji z acetonitrylu/eteru dwuetylowego otrzymuje się żądany związek o temperaturze topnienia 204—206°C.

Przykład XXVI. 7-Metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on. 100 mg 1-acetylo-7-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu w 20 ml etanolu zadaje się 5 ml 50% roztworu NaOH i miesza w ciągu 18 godzin w temperaturze 60°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodowej wody, ekstrahuje chloroformem, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości. Surowy 7-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on rozpuszcza się w acetonie i w ciągu 18 godzin miesza z 1 g dwutlenku manganu osadzonego na aktywnym węglu [Journal of Organic Chemistry, 35, 3971 (1970)]. Dwutlenek manganu usuwa się przez odsączenie, a roztwór odparowuje do suchości. Po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się żądany produkt, o budowie potwierdzonej widmem masowym.

Przykład XXVII. W podobny sposób od opisanego w przykładzie XXVI, z 1-acetylo-7,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7,9-dwumetylo-1,4,5,6-

-czterowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 237—239°C.

Przykład XXVIII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-9-etylo-7-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 9-etylo-7-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 246—249°C. Wydajność 53%.

Przykład XXIX. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-9-metylo-7-n-propylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 9-metylo-7-n-propylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 192—195°C. Wydajność: 36%.

Przykład XXX. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-7-n-heksylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7-n-heksylo-9-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 139—141°C. Wydajność: 35%.

Przykład XXXI. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-7-allilo-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 1-allilo-9-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on. Wydajność 55%.

Przykład XXXII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-7-(3,3-dwumetylopropenylo-2)-9-metylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7-(3,3-dwumetylopropenylo-2)-9-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 225—230°C. Wydajność 48%.

Przykład XXXIII. W podobny sposób do opisanego w przykładzie XXVII, z 1-acetylo-7-cyklopropylometylo-9-etylo-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7-cyklopropylometylo-9-etylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 213—215°C.

Przykład XXXIV. W podobny sposób z 1-acetylo-7-benzyl-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7-benzyl-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 207—208°C. Wydajność: 47%.

Przykład XXXV. W podobny sposób, z 1-acetylo-7,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6,9,10-ośmiowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu wytworzono 7,9-dwumetylo-1,4,5,6,9,10-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperaturze topnienia 217—219°C.

Przykład XXXVI. Maleinian 7-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu rozpuszcza się w 10 ml suchego benzenu i miesza w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 0,5 ml 70% roztworu w benzenie bis(2-metoksyetoksy)-glinianu sodu i miesza dalej w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się zimną wodą i ekstrahuje octanem etylu, myje i suszy (MgSO₄). Dodaje się 0,1 g kwasu maleino-

wego w 5 ml octanu etylu i pozostawia do wykrysz-
talizowania soli. Wydajność: 220 mg (79% wydaj-
ności). Temperatura topnienia 200—202°C.

W podobny sposób wytworzono związki wymie-
nione w przykładach XXXVII—XLV.

Przykład XXXVII. 7,9-dwumetylo-1,4,5,6,7,8-
sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinoliny o tempera-
turze topnienia 166—169°C, wytworzona z 7,9-dwu-
metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-
-8(7H)-onu.

Przykład XXXVIII. Maleinian 9-etylo-7-me-
tylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinoli-
ny o temperaturze topnienia 175—177°C uzyskany
z 80% wydajnością z 9-etylo-7-metylo-1,4,5,6-czte-
rowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XXXIX. Maleinian 9-metylo-7-n-
propylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izo-
chinoliny o temperaturze topnienia 130—132°C,
uzyskany z 76% wydajnością z 9-metylo-7-n-propy-
lo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-
-8(7H)-onu.

Przykład XL. Maleinian 7-n-heksylo-9-me-
tylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochino-
liny o temperaturze topnienia 149—151°C uzyskany
z 75% wydajnością z 7-n-heksylo-9-metylo-1,4,5,6-
czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XLI. Maleinian 7-allilo-9-metylo-
1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinoliny o
temperaturze topnienia 135—155°C, uzyskany z 80%
wydajnością z 7-allilo-9-metylo-1,4,5,6-czterowodo-
roidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XLII. Maleinian 7-(3,3-dwumetylo-
propenylo-2)-9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroido-
lo[4,3-fg]izochinoliny o temperaturze topnienia
105—106°C uzyskany z 80% wydajnością z 7-(3,3-
dwumetylopropenylo-2)-9-metylo-1,4,5,6-cztero-
wodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XLIII. Maleinian 7-cyklopropylo-
metylo-9-etylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]
izochinoliny uzyskany z 7-cyklopropylometylo-9-
etylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-
-8(7H)-onu.

Przykład XLIV. Maleinian 7-benzylo-1,4,5-
6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinoliny o tem-
peraturze topnienia 206—208°C uzyskany z 61%
wydajnością z 7-benzylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo-
[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XLV. Maleinian 7,9-dwumetylo-
1,4,5,6,7,8,9,10-ośmiowodoroidolo[4,3-fg]izochinoli-
ny uzyskany z 7,9-dwumetylo-1,4,5,6,9,10-sześciowo-
doroindolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu.

Przykład XLVI. 1,4,5,6-czterowodoroidolo-
[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on. 100 mg 1-acetylo-1,2,3-
4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-
-onu w 5 ml etanolu, 5 ml dioksanu zadaje się 5 ml
50% roztworu wodorotlenku sodu i miesza w ciągu
18 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodo-
watej wody, ekstrahuje do suchości. Surowy
1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-
-8(7H)-on rozpuszcza się w acetonie i miesza w
ciągu 18 godzin z 1 g dwutlenku manganu osadzo-
nego na aktywnym węglu. Dwutlenek manganu
usuwa się przez odsączenie, a roztwór odparowuje
do suchości. Po krystalizacji z octanu etylu otrzy-
muje się żądany produkt, który topnieje w tempe-

raturze 142—144°C. Budowę związku potwierdzono
widmem w podczerwieni, widmem w nadfiolecie
i danymi analizy masowej.

Przykład XLVII. W sposób podobny do opi-
sanego w przykładzie XLVI, z 1-acetylo-9-metylo-
-1,2,3,4,5,6-sześciowodoroidolo[4,3-fg]-izochinolin-
-8(7H)-onu wytworzono 9-metylo-1,4,5,6-czterowo-
doroindolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-on o temperatu-
rze topnienia 198°C (po krystalizacji z octanu ety-
lu).

Przykład XLVIII. 7-Cyklopropyloacetamido-
-9-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochino-
lin-8(7H)-on. Do roztworu 40 mg 9-metylo-1,4,5,6-
czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu w
10 ml chlorku metylenu dodaje się 5 kropli trójety-
loaminy i 4 krople chlorku kwasu cyklopropano-
karboksylowego i miesza w ciągu 4 godzin, po
czym rozcieńcza większą ilością chlorku metylenu,
myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do su-
chości. Po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje
się żądany związek.

Przykład XLIX. 1,4,5,6,7,8-sześciowodoroi-
dolo[4,3-fg]izochinoliny. 20 mg 1,4,5,6-czterowodo-
roidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu rozpuszcza się
w 10 ml suchego benzenu i miesza w temperaturze
pokojowej po czym dodaje się 0,1 ml 70% roztworu
-Al i miesza w ciągu 2 godzin. Mieszaninę re-
akcyjną rozcieńcza się wodą, ekstrahuje chloro-
formem, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje
do suchości. Surowy amid rozpuszcza się w 5 ml
octanu etylu i zadaje 10 mg kwasu maleinowego
w 1 ml octanu etylu. Wydzielone kryształy od-
dziela się przez odsączenie.

Przykład L. W podobny sposób do wyżej
opisanego z 9-metylo-1,4,5,6-czterowodoroidolo-
[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-onu uzyskuje się malei-
nian 9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]-
izochinoliny o temperaturze topnienia 198—200°C.

Przykład LI. W podobny sposób do wyżej
opisanego z 7-cyklopropyloacetamido-9-metylo-
-1,4,5,6-czterowodoroidolo[4,3-fg]izochinolin-8(7H)-
-onu uzyskuje się maleinian 7-cyklopropylometylo-
-9-metylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroidolo[4,3-fg]izo-
chinoliny.

Przykład LII. 4,5-dwuwodoro-1H-indolo-
[3,4-fg]indan-7(6H)-on. 1,3 g (0,004M) 1-benzoilo-4-
acetonylo-1,2,3,4-czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-
-onu w 100 ml etanolu, w atmosferze azotu, zadaje
się 2,0 g wodorotlenku potasu i utrzymuje miesza-
ninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w
ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do
lodowej wody, ekstrahuje chloroformem, suszy
(MgSO₄) i odparowuje do suchości. Surowy 2,3,4,5-
czterowodoro-1H-indolo[4,3-fg]indan-7(6H)-on roz-
puszcza się w 50 ml acetonu i miesza w ciągu
36 godzin z dwutlenkiem manganu osadzonym na
aktywnym węglu. Dwutlenek manganu odsącza się,
a przesącz odparowuje do suchości. Po krystalizacji
z chloroformu octanu etylu otrzymuje się żądany
produkt w postaci stałej.

Przykład LIII. W podobny sposób do wyżej
opisanego, z 1-benzoilo-4-(2-ketobutylo)-1,2,2a,3-
czterowodorobenzo[cd]indol-5(4H)-onu uzyskuje się
8-metylo-4,5-dwuwodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan-

7(6H)-onu o temperaturze topnienia 257—259°C. Wydajność 30%.

Przykład LIV. Oksym 4,5-dwuwodoro-1H-indolo[3,4-fg]-indan-7(6H)-onu. 200 mg 4,5-dwuwodoro-1H-indolo[3,4-fg]-indan-7(6H)-onu, 100 mg chlorowodoru hydroksylaminy i 50 mg octanu sodu w 10 ml n-propanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się chloroformem, sączy przez filtr aluminiowy i odparowuje do suchości. Po krystalizacji z czterochloru węgla otrzymuje się 150 mg (75% wydajności)żądanego związku.

Przykład LV. W podobny sposób do opisanego w przykładzie LIV, z 8-metylo-4,5-dwuwodoro-1H-indolo[3,4-fg]-indan-7(6H)-onu uzyskano oksym 8-metylo-4,5-dwuwodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu o temperaturze topnienia 190—200°C.

Przykład LVI. 1-Acetylo-7-hydroksy-8-metylo-2,3,4,5,6,7,8,9-ośmiowodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan 100 mg 1-acetylo-8-metylo-2,3,4,5-czterowodoro-1H-indolo[3,4-fg]-indan-7(6H)-onu w 100 ml etanolu uwodornia się w obecności 10 mg tlenku platyny przy ciśnieniu 4218,42 G/cm² aż do ustania pochłaniania wodoru. Katalizator usuwa się przez odsączenie, a przesącz odparowuje do suchości. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 80 mg (80% wydajności) produktu o temperaturze topnienia 223—224°C.

Przykład LVII. Acetylo-8-metylo-2,3,4,5,8,9-sześciowodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-on. 50 mg 1-acetylo-7-hydroksy-8-metylo-2,3,4,5,6,7,8,9-ośmiowodoro-1H-indolo[3,4-fg]indanu w 10 ml acetonu mieszając traktuje się odczynnikiem Jones'a (1 ml) i miesza dalej w ciągu 18 godzin, po czym dodaje w nadmiarze metanol w celu rozłożenia nadmiaru odczynnika. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości. Po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się w 68% wydajności żądany związek o temperaturze topnienia 171—172°C.

Przykład LVIII. 1-Acetylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-on.

100 mg 1-acetylo-8-metylo-2,3,4,5,8,9-sześciowodoro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onu w 5 ml kwasu octowego lodowatego mieszając ogrzewa się do temperatury 50°C. Następnie dodaje się 40 mg azydru sodowego, a potem 0,1 ml stężonego kwasu siarkowego i miesza dalej w temperaturze 50—55°C aż do ustania wywiązywania się gazu. Następnie ponownie dodaje się azyddek sodu i kwas siarkowy w celu zakończenia całkowitej konwersji produktu wyjściowego. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu z lodem, ekstrahuje chloroformem, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości. Po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się żądany produkt o temperaturze topnienia 224—226°C.

Przykład LIX. 9-Metylo-1,4,5,6,9,10-sześciowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-on. 100 mg 1-acetylo-9-metylo-1,2,3,4,5,6,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-onu w 10 ml etanolu miesza się w temperaturze pokojowej i dodaje 5 ml 50% roztworu NaOH do mieszanej mieszaniny

i miesza dalej w ciągu 18 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa do lodowej wody, ekstrahuje chloroformem, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości uzyskując związek określony w tytule, którego budowę potwierdzono widmem NMR i analizy masowej.

Przykład LX. 1-Acetylo-8,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-on. 100 mg roztworu 1-acetylo-9-metylo-1,2,3,4,5,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]-izochinolin-7(8H)-onu i 20 mg wodoru sodu w 20 ml suchego dwumetyloformamidu miesza się w atmosferze azotu i ogrzewa do temperatury 60°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę oziębia się do temperatury 10°C i dodaje 0,1 ml jodku metylu, po czym miesza w ciągu 30 minut i rozcieńcza wodą. Produkt ekstrahuje się chloroformem, myje ekstrakt wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości, po czym krystalizuje pozostałość z octanu etylu otrzymując produkt o temperaturze topnienia 184—186°C.

Przykład LXI. 8,9-Dwumetylo-1,4,5,6,9,10-sześciowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-on. 0,3 g 1-acetylo-8,9-dwumetylo-1,2,3,4,5,6,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-onu w 10 ml kwasu octowego i 10 ml stężonego kwasu chlorowodorowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do lodowej wody, alkalizuje wodorotlenkiem sodu, ekstrahuje chloroformem, myje, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości. Białe osad rozpuszcza się w 20 ml acetonu i zadaje 3 g MnO₂/C i miesza w ciągu 10 godzin. Katalizator odsącza się z przesączu, odparowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem i po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się żądany związek o temperaturze topnienia 250—252°C.

Przykład LXII. 8,9-Dwumetylo-1,4,5,6,7,8,9,10-ośmiowodoroindolo[3,4-gh]izochinolina. 50 mg 8,9-dwumetylo-1,4,5,6,9,10-sześciowodoroindolo[3,4-gh]izochinolin-7(8H)-onu rozpuszcza się w 10 ml suchego benzenu i miesza w temperaturze pokojowej i dodaje 0,1 ml „Red-Al”. Roztwór miesza się w ciągu 2 godzin, wlewa do zimnej wody, ekstrahuje chloroformem, myje wodą, suszy (MgSO₄) i odparowuje do suchości otrzymując związek wymieniony w tytule, którego budowę potwierdzono widmem NMR i analizy masowej.

Przykład LXIII. 700 mg 7,9-dwumetylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]izochinolin-7(8H)-onu rozpuszcza się w 50 ml tetrahydrofuranu i dodaje 1,1 g bromku fenylotrójmetyloamoniowego. Mieszaninę miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, rozcieńcza wodą, alkalizuje roztworem wodorotlenku sodu, ekstrahuje octanem etylu, myje, suszy i odparowuje do suchości. Surowy produkt chromatografuje się na zasadowym tlenku glinu chloroformem otrzymując po odparowaniu 500 mg białego stałego produktu. Produkt ten rozpuszcza się w etanolu i zadaje 0,3 g kwasu maleinowego. Roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia aż do pojawienia się kryształów. Sól maleinianową 2-bromo-7,9-dwumetylo-1,4,5,6,7,8-sześciowodoroindolo[4,3-fg]izochinolin-7(8H)-onu topnieje w temperaturze 194—196°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ lub o wzorze $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, w których to wzorach R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej i 3—6 atomach węgla w części cykloalkilowej ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, grupę alkenylovą o 3—6 atomach węgla lub alkanoilową o 1—4 atomach węgla, R oznacza atom wodoru grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, każdy R^1 i R^2 oznacza atom wodoru lub R^1 i R^2 oznaczają razem wiązanie a X oznacza atom chloru, i soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 ma wyżej podane znaczenie, podaje się redukcji i otrzymany związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, poddaje się chlorowcowaniu środkiem chlorowcującym i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza atom wodoru poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym lub acylującym i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek chlorowcujący stosuje się chloro- lub bromozwiązek.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 oznacza grupę metylową, R we wzorze 7 oznacza grupę metylową a R^1 i R^2 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1.

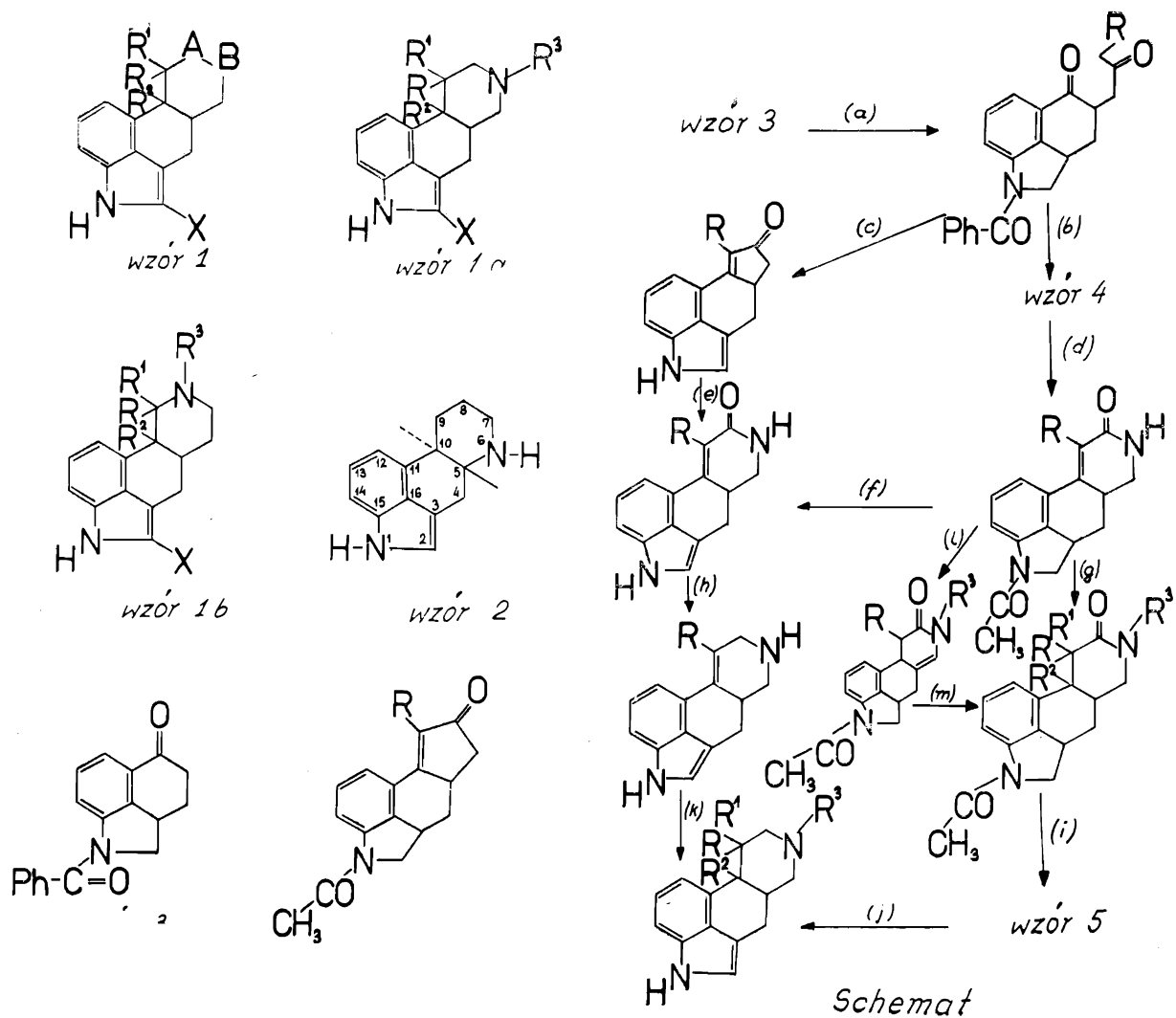
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ lub o wzorze $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, w których to wzorach R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej i 3—6 atomach węgla w części cykloalkilowej, ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, grupę alkenylovą o 3—6 atomach węgla lub alkanoilową o 1—4 atomach węgla, R oznacza atom wo-

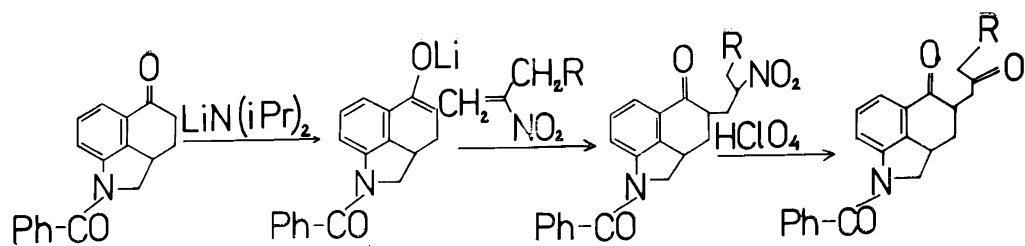
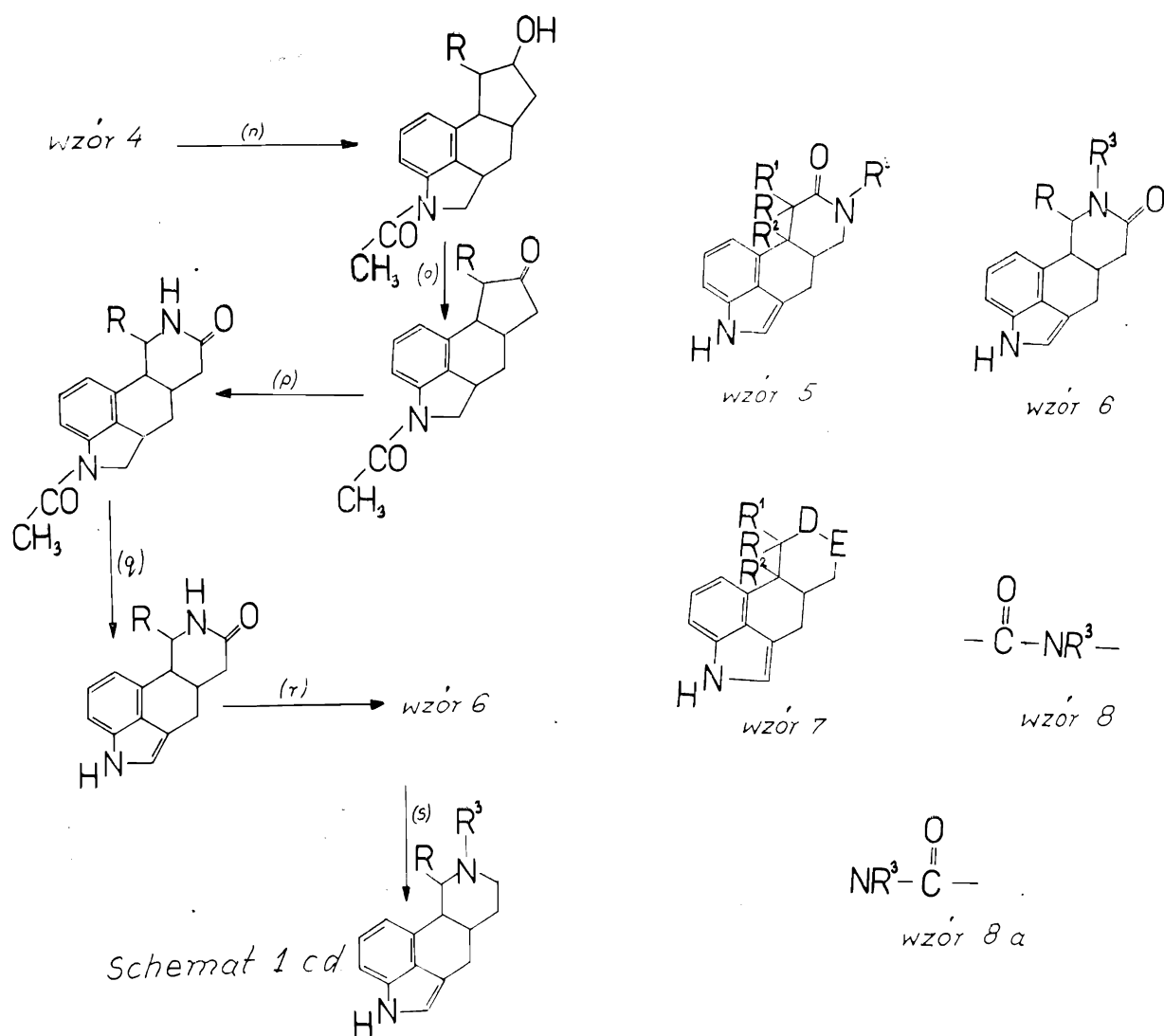
doru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, każdy R^1 i R^2 oznacza atom wodoru lub R^1 i R^2 oznaczają razem wiązanie a X oznacza atom wodoru, i soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza atom wodoru poddaje się reakcji ze środkiem alkilującym lub acylującym i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 oznacza grupę metylową, R we wzorze 7 oznacza grupę metylową a R^1 i R^2 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 4.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych izochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym ugrupowanie A—B oznacza resztę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ lub o wzorze $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, w których to wzorach R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla, cykloalkiloalkilową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej i 3—6 atomach węgla w części cykloalkilowej, ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, grupę alkenylovą o 3—6 atomach węgla lub alkanoilową o 1—4 atomach węgla, R oznacza atom wodoru grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, cykloalkilową o 3—6 atomach węgla lub ewentualnie podstawioną grupę benzylovą, każdy R^1 i R^2 oznacza atom wodoru lub R^1 i R^2 oznaczają razem wiązanie a X oznacza atom wodoru, i soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1 przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że redukcji poddaje się związek o wzorze 7, w którym ugrupowanie D—E oznacza resztę o wzorze 8 lub o wzorze 8a, w których to wzorach R^3 oznacza grupę metylową, R we wzorze 7 oznacza grupę metylową a R^1 i R^2 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 6.





schemat 2