



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1048985 A

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

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

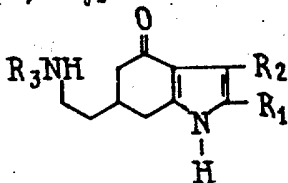
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

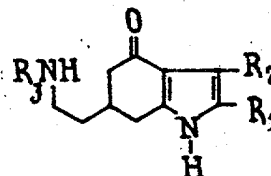
- (21) 3250198/23-04  
(22) 02.03.81  
(23) 08.10.79  
(31) 950947; 73813  
(32) 13.10.78; 10.09.79  
(33) США  
(46) 15.10.83. Бюл. № 38  
(72) Лео Бергер и Гэри Ли Олсн (США)  
(71) Ф. Хоффманн-ля Рош унд Ко.АГ  
(Швейцария)  
(53) 547.833.2 (088.8)  
(56) Л. Вацуро К.В., Мищенко Г.А.  
Именные реакции в органической химии.  
М., "Химия", 1976, с. 268.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОКТАГИДРО-1Н-ПИРРОЛО-[2,3-*g*]-ИЗОХИНОЛИНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ, РАЦЕМАТОВ ИЛИ ЦИС-, ИЛИ ТРАНС-ИЗОМЕРОВ.

(57) Способ получения октагидро-1н-пирроло-[2,3-*g*]-изохинолинов общей формулы



где  $R_1$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, про-  
пенил, бензил, ацетил;  
 $R_2$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, цик-  
лопропил, фенил;  
 $R_3$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_4$ - $C_5$ -циклоал-  
кил,  $C_4$ -алкоксиалкил,  
или их солей, рацематов или цис-,  
или транс-изомеров, о т л и ч а ю-  
щ и й с я тем, что соединение фор-  
мулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные  
значения, обрабатывают формальдеги-  
дом и целевой продукт выделяют в  
свободном виде, в виде соли, рацеми-  
ческой смеси, цис- и транс-изомеров.

Приоритет по признакам

13.10.1978 при  $R_1$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -  
алкил, пропенил, бензил,  $R_2$  - водо-  
род,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, циклопропил;

10.09.1979 при  $R_1$  - ацетил,  $R_2$   
фенил,  $R_3$  -  $C_2$  алкил,  $C_4$ - $C_5$  алкил-  
циклоалкил,  $C_4$ -алкоксиалкил.

(19) SU (11) 1048985 A

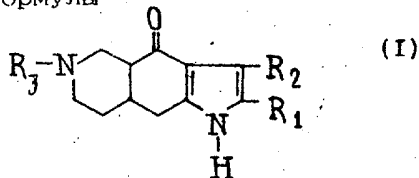
Изобретение относится к способу получения октагидро-1н-пирроло-[2,3-9]-изохинолинов или их солей - новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в медицине.

Широко известна реакция Манниха, заключающаяся во взаимодействии формальдегида и диалкиламина, например хлоргидрата диметиламина и формальдегида [1].

Применение известного метода к хлоргидрату дигидроиндолонэтиламину позволяет получить новые соединения, обладающие интересными фармакологическими свойствами.

Цель изобретения - получение новых биологически активных веществ.

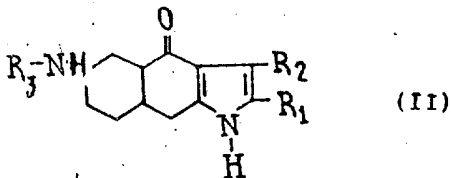
Поставленная цель достигается согласно способу получения октагидро-1н-пирроло-[2,3-9]-изохинолинов общей формулы



где  $R_1$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, пропенил, бензил, ацетил;

$R_2$  - водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, циклопропил, или фенил;

$R_3$  -  $C_1$ - $C_7$ -алкил,  $C_4$ - $C_5$ -алкилциклоалкил,  $C_4$ -алкоксиалкил, или их солей, рацематов или цис-, или транс-изомеров, заключающийся в том, что соединение формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  имеют указанные значения, обрабатывают формальдегидом и целевой продукт выделяют в свободном виде, в виде соли рацемической смеси, цис- и транс-изомеров.

Способ получения октагидро-1н-пирроло-[2,3-9]-изохинолинов проиллюстрирован следующими примерами.

Получение этилового эфира N-2-(3,5-диметоксифенил)-этилкарбаминовой кислоты.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 5 л, снабженную мешалкой и подводной воронкой, вводят 32,63 г (3,5-диметоксифенил)-этиламин-гидрохлорида, 600 мл воды, 600 мл дихлорметана и 150 мл 1 н. раствора едкого натра. Смесь перемешивают и охлаждают на ледяной бане, причем в течение 30 мин каплями добавляют 16,28 г этилхлорформиата в 60 мл дихлорметана. Для поддержания pH в пределах 8-9 восемь порциями добавляют 150 мл

1 н. раствора едкого натра. После добавления дихлорметана смесь перемешивают еще 1 ч на ледяной бане. Смесь затем переносят в делительную воронку и отделяют органический слой. Затем водный раствор экстрагируют 200 мл дихлорметана и органические растворы собирают и промывают 100 мл воды и 100 мл рассола, высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в роторном испарителе, получают 37,1 г бесцветного масла, представляющего собой сырой этиловый эфир N-2-(3,5-диметоксифенил)-этилкарбаминовой кислоты.

Пример 1. Получение гидрохлорида N-метил-(3,5-диметоксифенил)-этиламина.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 3 л, снабженную мешалкой, подводной воронкой и конденсатором, вводят 180 мл 70%-ного раствора дигидробис(2-метоксиэтокси)-алюмината натрия и 700 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь охлаждают на ледяной бане и добавляют раствор 37,1 г неочищенного этилового эфира N-2-(3,5-диметоксифенил)-этилкарбаминовой кислоты в 100 мл сухого тетрагидрофурана в течение 15 мин. Затем смесь нагревают до температуры дефлегмации в течение 1 ч, а потом охлаждают на ледяной бане. Избыточный гидрид разлагают, добавляя по каплям 100 мл 5%-ного раствора гидроокиси натрия. Органический слой отделяют и экстрагируют водный слой 100 мл эфира. Объединенные органические экстракты концентрируют на роторном испарителе до масла, которое затем растворяют в 300 мл эфира. Эфирный раствор промывают 50 мл воды, 50 мл рассола, высушивают над безводным сульфатом натрия и фильтруют. К фильтрату добавляют 70 мл эфирного раствора хлористого водорода, при этом выпадает в осадок амингидрохлорида. Твердый материал собирают на воронке Бюхнера и перекристаллизовывают из 180 мл абс. этанола и 270 мл эфира, получают 28,9 г белого кристаллического вещества с т.пл. 160-164°C, представляющего собой указанное соединение.

Пример 2. Получение N-метил-1,5-диметоксициклогекса-1,4-диен-3-алкиламина.

185,2 г гидрохлорида N-метил-(3,5-диметоксифенил)-этиламина растворяют в 1600 мл воды и доводят до щелочной реакции с помощью 160 мл гидроокиси аммония. Смесь экстрагируют дихлорметаном (3·100 мл), объединенные экстракты промывают 1000 мл рассола и высушивают над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя на роторном испарителе

при 35-40°C получают 156,0 г свободного основания.

В трехгорлой колбе емкостью 12 л, снабженной мешалкой и двумя конденсаторами на твердой углекислоте, из которых один имеет подвод для газа, а другой - сушильную трубу с натронной известью, конденсируют 4,0 л безводного аммиака. Затем в течение 15 мин к аммиаку добавляют раствор 156,0 г свободного основания в 400 мл третбутанола и 400 мл безводного эфира. К перемешиваемому раствору добавляют в течение 50 мин всего 33,6 г литиевой проволоки, разрезанной на куски длиной 2,5 дюйма. Скорость добавления проволоки регулируется так, чтобы добавлялось 5 дюймов проволоки в минуту. Окончив добавку лития, смесь, которая имеет темно-синий цвет, перемешивают 2 ч с нагреванием с обратным холодильником. Затем смесь разбавляют 2,8 л безводного эфира, удаляют сушильную трубу для выпуска водорода и в течение 30 мин медленно вводят 280 г порошкообразного хлористого аммония до исчезновения синего цвета реакционной массы. Удаляют конденсатор на твердой углекислоте, перемешивают смесь и аммиак упаривают в течение ночи. К остатку добавляют 2,8 л ледяной воды. Смесь затем переносят в делительную воронку, промывают 800 мл эфира и разделяют слои. Водный слой экстрагируют дихлорметаном два раза по 1,5 л, собирают экстракты, промывают их 1 л рассола и высушивают над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя на роторном испарителе при 40°C и высушивания при 40°C под давлением 1,0 мм в течение 1,5 ч получают 150,7 г сырого продукта в виде желтого масла, которое затем дистиллируют через 12-дюймовую колонку Good<sup>co</sup> (температура бани 150°C), после чего собирают следующие фракции (см. табл.1).

Т а б л и ц а 1

Фракция	Т. кип. °С/мм	Вес, г	Степень чистоты, %
1	40-80/0,45	7,9	4,6
2	80-85/0,45-0,15	6,2	50
3	85-86/0,15	21,2	92
4	86-87/0,15	99,4	100

Фракции 3 и 4 вместе дают 120,6 г N-метил-1,5-диметоксициклогекса-1,4-диен-3-этиламина в виде бесцветного масла.

Пример 3. Получение 6-[2-метиламино(этил)-2-метил-3-метил-6,7-дигидро-(5H)-4(1H,5H)-индолон].

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 1 л, снабженную мешалкой и конденсатором, помещают раствор 60,0 г дистиллированного N-метил-1,5-диметоксициклогекса-1,4-диен-3-этиламина в 700 мл 70%-ной водной уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают 15 мин с обратным холодильником, после чего в течение 10 мин добавляют 5 порциями 59,5 г цинкового порошка и нагревают смесь еще 15 мин с обратным холодильником. При нагревании с обратным холодильником к раствору в течение часа добавляют раствор 42,1 г 2-изонитрозо-3-пентанона в 175 мл 70%-ной водной уксусной кислоты. После этого смесь нагревают с обратным холодильником 2,5 ч и охлаждают до комнатной температуры. Осажденный ацетат цинка удаляют фильтрацией, а отжатый осадок промывают 500 мл дихлорметана. Фильтрат концентрируют на ротационном испарителе, а остаток нагревают 30 мин при 100°C/1,0 мм в целях удаления последних следов уксусной кислоты. Остаток растворяют в 500 мл воды. Раствор экстрагируют затем дихлорметаном 2 раза по 150 мл. Дихлорметановые экстракты выбрасывают, а водный слой подщелачивают (pH 8-9) 165 мл гидроокиси аммония, после чего добавляют 500 мл рассола. Смесь экстрагируют дихлорметаном 3 раза по 200 мл, после чего собирают экстракты, промывают их 100 мл рассола и высушивают безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя получают 56,0 г сырого тетрагидроиндолона, который растворяют в 90 мл смеси толуола-этилацетата (соотношение 2:1). Раствор перемешивают магнитной мешалкой, затравляют кристаллами и при перемешивании раствору дают кристаллизироваться в течение ночи. Первые 20,8 г собирают фильтрацией. Маточный раствор затем концентрируют и перемешиваемый раствор снова кристаллизуют с получением еще 10,0 г. Маточный раствор затем растворяют в 75 мл метанола и добавляют раствор 15,0 г щавелевой кислоты в 50 мл метанола. Смесь нагревают 10 мин на паровой бане, после чего ее охлаждают. Твердый оксалат отфильтровывают и промывают 10 мл метанола и растворяют в 50 мл воды. Раствор подщелачивают гидроокисью аммония и два раза экстрагируют 50 мл дихлорметана. Экстракты промывают один раз 20 мл рассола, высушивают безводным сульфатом натрия и концентрируют на ротационном испарителе с получением дополнительных 4,5 г сырого продукта. Кристаллизация из

смеси толуола-этилацетата (соотношение 2:1) дает еще 2,6 г кристаллического продукта. Все полученные количества продукта, в том числе и кристаллическое оксалатное производное, собирают и высушивают 2 ч при 25°C и под давлением 1 мм, после чего получают 33,4 г 6-[2-этил-N-метил-амино(этил)-2-метил-3-этил-6,7-дигидро-5Н|-4|-1Н,5Н|-индолона в виде желтого твердого вещества с т.пл. 114-120°C, который по тонкослойной хроматографии оказывается гомогенным.

**П р и м е р 4.** Получение гидрохлорида 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло [2,3-а]изохинолин-4-она.

В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещают 17,0 г 6-[2-этил-N-метил-амино(этил)-2-метил-3-этил-6,7-дигидро-5Н|-4|-1Н,5Н|-индолона и 170 мл метанола. К раствору добавляют 20 мл 4 н. хлороводорода в диэтиловом эфире (полученного барботированием газообразного хлороводорода через диэтиловый эфир на ледяной бане и титрованием). Растворитель удаляют на ротационном испарителе и твердый остаток высушивают 2 ч при 50°C и под давлением 1 мм с получением 19,7 г сырого гидрохлорида.

В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 3 л, снабженную мешалкой, термометром и дистилляционной насадкой, помещают 19,7 г гидрохлорида, 21,8 г параформальдегида и 1000 мл октанόла. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником с удалением выделяющейся воды дистилляцией. Когда температура октанόлового раствора в колбе достигает 175-180°C снимают дистилляционную насадку и заменяют ее дефлегматором. Реакционную смесь нагревают 1 ч при 175-180°C, затем в течение 5 мин добавляют 3 порциями 6,54 г параформальдегида. Вода снова отгоняется, как указано выше, пока температура смеси не достигнет 175-180°C, после чего смесь нагревают еще 1 ч при 175-180°C. Раствор, который имеет темно-коричневую окраску, охлаждают и выливают в 1000 мл воды. Затем разделяют слои и экстрагируют органический слой два раза 5%-ной хлористоводородной кислотой (по 400 мл). Собранный водный экстракт промывают два раза хлороформом (по 150 мл), после чего выбрасывают хлороформные растворы. К водному слою добавляют 120 мл гидроокиси аммония и 400 мл хлороформа. Слои разделяют и водный раствор экстрагируют 4 раза хлороформом

(по 200 мл). Собранные хлороформные экстракты промывают 200 мл рассола и высушивают безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя получают 12,0 г сырого пирроло (2,3-9)изохинолина в виде смеси 4а,8а-транс- и 4а,8а-цис-изомеров (примерно 8:1) в виде темно-желтовато-коричневого твердого вещества. Сырой продукт растворяют в 100 мл смеси дихлорметана и метанола (9:1) и добавляют 300 мл диэтилового эфира. Мелкозернистый осадок, в котором преобладает 4а,8а-транс-изомер, собирают фильтрацией. Фильтрат концентрируют и кристаллизуют с получением второй и третьей порций желтовато-коричневого вещества. Собранный материал высушивают 1 ч при 25°C и под давлением 1 мм с получением 8,20 г светло-серого твердого 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-9)изохинолин-4-она с т.пл. 203-226°C. Частично очищенный серый продукт суспендируют в 80 мл метанола и добавляют 12 мл 4-н. хлороводорода в диэтиловом эфире. Растворитель удаляют и остаток кристаллизуют из 25 мл горячего абс.этанола. Первую часть продукта собирают фильтрацией. Маточный раствор концентрируют и кристаллизуют с получением второй и третьей порций кристаллического продукта. Собранный продукт растворяют в 120 мл метанола и добавляют 2,4 г активированного угля (Darco-G-60). Смесь разогревают 10 мин на паровой бане, затем отфильтровывают уголь через целит. Фильтрат концентрируют и перекристаллизовывают из 15 мл этанола с получением трех порций белых кристаллов. Собранный продукт высушивают под вакуумом при 80°C и 0,05 мм в течение 18 ч с получением 5,4 г гидрохлорида 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло (2,3-9)изохинолин-4-она в виде белого твердого вещества с т.пл. 196-198°C, гидрат оксима имеет т.пл. 131-133°C.

**П р и м е р ы 4а-в.** Согласно способам, указанным в примерах 3 и 4, из соответствующих изонитрозокетонов получают соединения, приведенные в табл.2, причем способы немного варьируют как указано в таблице. Данные спектрального анализа, полученные от каждого соединения, соответствующие их структуре. Точки плавления соответствуют свободному основанию или указанному гидрохлориду (HCl). Выделенные соединения представляют собой 4а,8а-транс-изомеры.

Т а б л и ц а 2

Соединение (пример)	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Вычислено	Найдено	T <sub>пл</sub> , °C	Выкристаллизовано из	Изменения в приеме
1	2	3	4	5	6	7	8
3,6-Диметил-2-(2-пропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1н-пирроло(2,3-ф)-изохинолин-4-он (4а)	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	(HCE) C 64,74 H 8,49 N 9,44	C 64,53 H 8,38 N 9,36	280 разл. (HCE)	Метанола	-
2,6-Диметил-3-фенил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1н-пирроло-(2,3-ф)изохинолин-4-он (4б)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(HCE) C 77,23 H 7,53 N 9,52	C 77,23 H 7,50 N 9,54	240 разл.	Этанол ацетата	Реакция Манника в моноэтиловом эфире диэтилленгликоля при 155°C, 1 ч
2,3,6-Триметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1н-пирроло(2,3-ф)изохинолин-4-он (4в)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	(HCE) C 62,56 H 7,88 N 10,42	C 62,19 H 7,97 N 10,20	275-80 разл.	Этанол ацетата	Реакция Кнорра в н-бутаноле при 170°C и 50 фунтов на кв. дюйм
2,6-Диметил-3-изопропил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-ф)изохинолин-4-он			C 61,19	C 61,41	244-247	Этилацетат	
3,6-Диметил-2-(2-пропил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-ф)изохинолин-4-он					221-223		
3-Циклопропил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-ф)изохинолин-4-он					258-259		

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
2-Бензил-3,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-φ)изохинолин-4-он					234-235		
6-Метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-φ)изохинолин-4-он					208-210		
лин-4-он							
2-Метил-3-этил-6(циклопропилметил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-1н-пирроло(2,3-φ)изохинолин-4-он гидрохлориды, 0,2-молярные гидраты	С 66,22 Н 8,15 N 8,58 С <sub>2</sub> 10,85 С 63,42			С 66,24 Н 18,35 N 8,36 С <sub>2</sub> 10,51 С 63,13	215-9	Этанол-этил ацетат	
Гидрохлорид рац. 2-метил-3-этил-6-(2-этоксизтил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-φ)-изохинолин-4-он	Н 8,57 N 8,21 С 10,40			Н 8,71 N 8,17 С 10,64	213-5	Этанол этилацетат	
Рац. 3,6-диэтил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-φ)изохинолин-4-он	С 73,81 Н 9,29 N 10,76			С 73,91 Н 9,30 N 10,84	228-30	Этанол	
Рац. 3-этил-2-метил-6-пропил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-φ)-изохинолин-4-он	С 74,41 Н 9,55 N 10,21			С 74,29 Н 9,40 N 10,21	226-8	Этанол	

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Рац. 3-этил-2-метил-6-(2-метилпропил)-4,4а,5,6-7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-9)-изохинолин-4-он	С 74,96 Н 9,79 N 9,71		С 75,24 Н 9,89 N 9,70	213-15	Этанол		
Рац. 6-(циклобутилметил)-3-этил-2-метил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-9)-изохинолин-4-он	С 75,96 Н 9,39 N 9,32		С 75,70 Н 9,34 N 9,23	222-4	Этанол		
Рац. 3,6-диметил-2-(1-оксо-этил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-9) изохинолин-4-он	С 69,20 Н 7,74 N 10,76		С 68,97 Н 7,77 N 10,47	243-245			
Рац. 2,6-диметил-3-пропил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-9) изохинолин-4-он	С 73,81 Н 9,29 N 10,76		С 73,56 Н 9,30 N 10,91	250-251			
Рац. 2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-9)-изохинолин-4-он	С 71,53 Н 8,31 N 12,83		С 71,44 Н 8,44 N 12,98	251-263			

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

1,20 г рацемического свободного основания, полученного по примеру 4 растворяют в метаноле и добавляют 0,74 г раствора *d*-(+)-винной кислоты в метаноле. Затем раствор концентрируют и два раза перекристаллизовывают из метанола. Потом кристаллический *d*-(+)-тарترات обрабатывают гидроокисью аммония с освобождением свободного основания, которое затем обрабатывают безводным эфирным хлористым водородом с получением гидрохлорида. После двухкратной перекристаллизации из этанола и высушивания при 80°C и под давлением 0,005 мм получают 0,15 г (-)-энантиомера в виде белого кристаллического вещества с т.пл. 240-245°C. Вращение:  $[\alpha]_D^{25} -120,78^\circ$  (с 0,81%, вода).

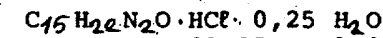
Вычислено: С 62,70; Н 8,24; N 9,75.



Найдено: С 62,44; Н 8,33; N 9,67.

Маточные растворы после кристаллизации *d*-(+)-тартрата обрабатывают гидроокисью аммония с освобождением свободного основания, которое затем обрабатывают 0,46 г раствора *l*-(-)-винной кислоты в метаноле. Раствор затем концентрируют и два раза перекристаллизовывают из метанола, превращают в свободное основание и гидрохлорид аналогично с получением 0,10 г (+)-энантиомера в виде белого кристаллического вещества с т.пл. 240-244°C. Вращение  $(\alpha)_D^{25} + 121,38^\circ$  (с 0,44%, вода).

Вычислено: С 62,70; Н 8,24; N 9,75.



Найдено: С 63,02; Н 8,20; N 9,88.

Пример 6. Изготовление капсул.

Ингредиенты	мг/капсулу		
Гидрохлорид 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло (2,3- <i>g</i> )-изохинолин-4-она	0,5	5,0	10,0
Лактора	183,5	179,0	218,0
Крахмал	30,0	30,0	50,0
Тальк	5,0	5,0	10,0
Стеарат магния	1,0	1,0	2,0
Всего	220 мг	220 мг	290 мг

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу и крахмал смешать в смесителе, измельчить в мельнице, смешать с тальком и стеаратом магния

и подать в машину, изготовляющую капсулы.

Пример 7. Изготовление таблеток (прямое прессование).

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

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу, авицель и модифицированный крахмал смешать 10-15 мин в смесителе, добавить предварительно

смешанный стеарат магния и смешать еще 4 мин и спрессовать в прессе.

Пример 8. Изготовление таблеток (влажное гранулирование).



Ингредиенты	мг/таблетку		
Гидрохлорид 3-этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а-8а-транс-1н-пирроло(2,3- $\beta$ )изохинолин-4-она	0,5	5,0	10,0
Лактоза	103,5	99,0	148,0
Крахмал модифицированный	10,0	10,0	20,0
Крахмал, предварительно желатинированный	10,0	10,0	20,0
Стеарат магния	1,0	1,0	2,0
Всего	125 мг	125 мг	200 мг

Прием изготовления. Действующее начало, лактозу, модифицированный крахмал и предварительно желатинированный крахмал смешать в подходящем смесителе, гранулировать с водой, высушить и измельчить, смешать со стеаратом магния и спрессовать в подходящем прессе. С неорганическими или органическими кислотами октагидро-1н-пирроло [2,3- $\beta$ ]изохинолины (соединения формулы I) образуют соли. В качестве кислот используют галогеноводородные кислоты (хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную), серную, азотную, фосфорную и другие кислоты, алкил- и моноарилсульфоновые кислоты, (этансульфоновая, толуол-сульфоновая, бензолсульфоновая и т.д.), другие органические кислоты, например уксусная, винная, малеиновая, лимонная, бензойная, салицилловая, аскорбиновая и т.п. Фармакологически несовместимые соли соединений формулы (I) могут быть превращены в совместимые обычными реакциями обмена, причем фармакологически несовместимый анион замещается совместимым анионом или нейтрализацией несовместимой соли с последующей реакцией полученного таким образом свободного основания с определенным реагентом до получения совместимой соли. Соли могут использоваться и в виде гидратов.

Соединения формулы (I) и их фармакологически совместимые соли проявляют нейролептическую активность, причем они не обладают гипотензивной активностью, а только слабой каталептической активностью. Таким образом, соединения формулы (I) оказываются пригодными для применения в качестве антипсихотических средств, в частности для лечения шизофрении. Пригодность соединений формулы (I) в качестве антипсихотических средств продемонстрирована на теплокровных животных.

Проведены биологические испытания октагидро-1н-пирроло-[2,3- $\beta$ ]-изохинолинов.

Дрессированных крыс помещают в экспериментальную камеру, снабженную ответным рычагом, стальным решетчатым дном для нанесения ударов электрическим током и громкоговорителем для передачи слуховых раздражителей. Каждое испытание состоит из 15-секундного предупреждающего сигнала (условный раздражитель), после которого следует сигнал такой же длительности, который сопровождается электрическим ударом (безусловный раздражитель; 1,0 мА 350 В.А.С.). Крысы могут прекратить испытание в любой момент нажатием на ответный рычаг. Поступление ответа во время первоначального 15-секундного предупредительного сигнала заканчивает испытание до нанесения электрического удара и рассматривается как реакция избегания, в то время как ответ, поступающий во время нанесения удара, рассматривается как реакция бегства. Испытания повторяют через каждые две минуты в течение 1-часового испытательного сеанса (30 испытаний на сеанс). Дрессированные крысы надежно сохраняют свое исходное поведение, направленное на избегание электрических ударов (0-3 промахов на сеанс). Соединения вводят крысам за определенное время до проведения испытаний. Во время проверочных сеансов крысам вводят только индифферентную основу препарата. Проверочный и испытательный сеансы чередуются в течение каждой недели, причем каждое животное служит контролем для самого себя.

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

Для каждого отрезка определяют число испытаний, в которых крысы

не показывали реакции избежания (блокировка реакции избежания - БРИ) или реакция бегства (блокировка реакции бегства - БРБ) с указанием максимального числа каждой реакции на дозу. Это число выражается в процентах от общего числа испытаний в одном отрезке. Дозу, необходимую для 50%-ной блокировки реакции избежания (БРИ 50), определяют с помощью линии регрессии дозы по действию, составленной по методу наименьших квадратов. Самую низкую дозу, которой получают 20%-ную блокировку реакции бегства (БРБ 20), считают с диаграммы доза - действие. С помощью полученных значений составляют диаграмму, определяя процентное действие против логарифмического значения дозы.

Предлагаемые антипсихотические вещества можно отличить от других видов лекарственных средств, действующих на поведение крыс в вышеописанных испытаниях, по более широкому расстоянию между дозами, блокирующими реакцию избежания, и дозами, блокирующими реакцию бегства. Имеется существенная и весьма значительная взаимосвязь между клинической действенностью антипсихотических лекарств с известными терапевтическими назначениями и свойствами и их действенностью в этих испытаниях. Предлагаемые соединения формулы (I) могут быть применены для терапевтических целей.

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

Подобным образом, если в качестве испытуемого вещества применяют гидрохлорид 2,3,6-триметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-*g*)-изохинолин-4-она нейролептическую активность наблюдают при БРИ в 0,48 мг/кг перорально.

УН -1/2/3-этил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-2-метил-4-оксо-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-*g*)-изохинолин-6-ил(этил)-4-фторбензамид, нейролептическую активность наблюдают при БРИ в 3,5 мг/кг введенном перорально.

3-Этил-2-метил-6-(4-)4-фторфенил-(4-оксобутил)-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло-(2,3-*g*)-изохинолин-4-он проявляют нейролептическую активность при БРИ в 0,19 мг/кг введенном перорально.

3-Этил-2,6-диметил-4,4а,5,6,7,8,8а,9-октагидро-4а,8а-транс-1н-пирроло(2,3-*g*)-изохинолин-4-тион проявляет нейролептическую активность при БРИ в 0,94 мг/кг введенном перорально.

Соединения формулы (I) и их фармакологически совместимые соли обладают антипсихотическим действием, которые по своему качеству соответствуют действию галоперидола, трифторперазина и молиндона, известные своими терапевтическими назначениями и свойствами.

Таким образом, соединения формулы (I) в сочетании с антипсихотическими лекарствами известной действенности и надежности проявляют специфический тип активности.

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

Составитель В. Волкова

Редактор А. Долинич

Техред М. Тепер

Корректор В. Бутяга

Заказ 7954/60

Тираж 418

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

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