



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 927116

(61) Дополнительный к патенту

(22) Заявлено 30.05.80 (21) 2927202/23-04

(23) Приоритет — (32) 31.05.79

(31) RI-713 (33) ВНР

Опубликовано 07.05.82. Бюллетень № 17

Дата опубликования описания 07.05.82

(51) М. Кл.³
С 07 D 461/00 //
А 61 К 31/475

(53) УДК 547.94.
.07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

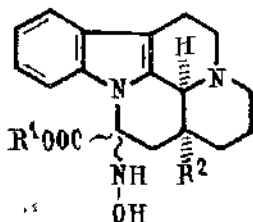
Иностранцы
Чаба Сантаи, Лайош Сабо, Дьердь Калауш, Янош Шапи, Лайош Данчи,
Тибор Кеве и Мария Газдаг
(ВНР)

(71) Заявитель

Иностранное предприятие
"Рихтер Гедеон Веллсети Дяр РТ"
(ВНР)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСИАМИНОЗБУРНАНА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ИЛИ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИЗОМЕРОВ.

Изобретение относится к синтезу новых про-
изводных оксиаминозбурнана общей форму-
лы I



(1)

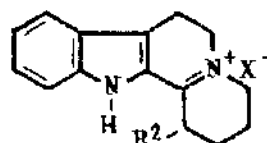
где R¹ и R² — алкильная группа с 1-4 атома-
ми углерода
или их солей, или их оптически активных изо-
меров, обладающих ценными фармакологичес-
кими свойствами — сосудорасширяющим дей-
ствием на сосуды конечностей.

Производные оксиаминозбурнана общей фор-
мулы I в литературе не описаны.

Использование известного способа нитрози-
рования алифатических соединений с помощью
нитрита щелочного металла в кислой среде по-
зволяет получать новые производные оксиами-
нозбурнана формулы (I), обладающих фарма-
кологической активностью [1].

Цель изобретения — расширение арсенала
средств воздействия на живой организм.

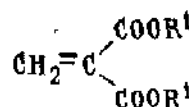
Цель достигается способом получения окси-
аминозбурнана общей формулы (I), заключа-
ющимся в том, что соединение гексагидроин-
долохицелизина общей формулы II



(II)

где R² имеет вышеуказанные значения;

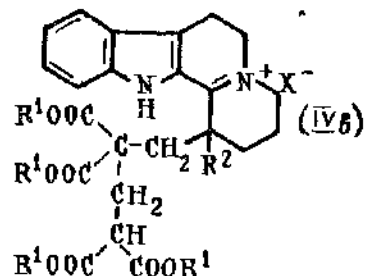
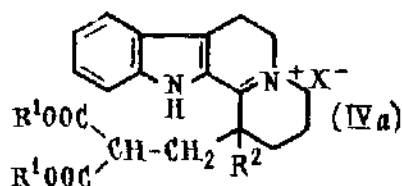
X — кислотный остаток,
подвергают взаимодействию с диэфиром метиле-
малоновой кислоты общей формулы III



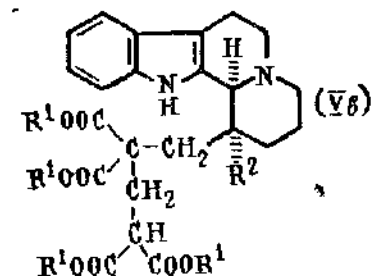
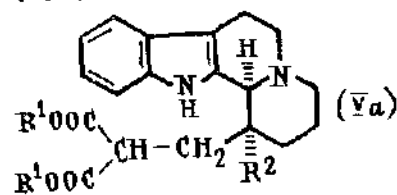
(III)

где R¹ имеет указанное значение,
в среде инертного растворителя в присутствии
основного катализатора, полученный гексагид-

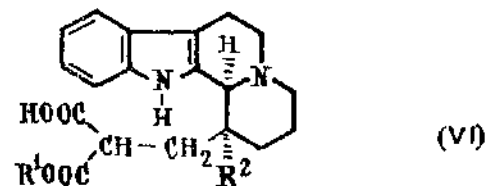
роиндолохинолизиновый эфир общих формул IVa и/или IVb



где R¹, R² и X имеют указанные значения, каталитически гидрируют и полученные при этом октагидроиндолохинолизиновые эфиры общих формул Va и/или Vb



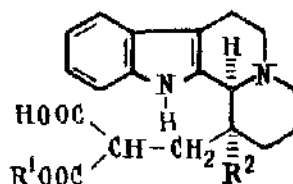
где R¹ и R² имеют указанные значения, подвергают обработке неорганическим основанием в среде этанола и воды, причем в случае эфира формулы (Vb) обработку повторяют и полученный октагидроиндолохинолизиновый моноэфир общей формулы VI



где R¹ и R² имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с нитритом щелочного металла в уксуснокислой среде и целевые продукты выделяют, причем при желании в ходе процесса из соединений формулы (IVa) и (IVb) выделяют основания, соединения формул (Va), (Vb) (VI) и целевые продукты выделяют в виде солей и/или разделяют их на оптические изомеры

При этом, в качестве основного катализатора используют триэтиламин или каталитическое количество трет. бутилата калия.

Описывается также способ получения производных октагидроиндолохинолизинового моноэфира общей формулы VI



или их солей или оптически активных изомеров, где R¹ и R² имеют указанные значения, соединение гексагидроиндолохинолизина общей формулы (II), где R² имеет указанные значения, а X — кислотный остаток подвергают взаимодействию с диэфиром метиленамаленовой кислоты общей формулы (III), где R¹ имеет указанные значения, в среде инертного растворителя в присутствии основного катализатора, полученные гексагидроиндолохинолизиновые эфиры общих формул (IVa) и/или (IVb), где R¹ и R² имеют указанные значения, каталитически гидрируют и полученные при этом октагидроиндолохинолизиновые эфиры общих формул (Va) и/или (Vb), где R¹ и R² имеют указанные значения, подвергают щелочной обработке с помощью неорганического основания в среде этанола и воды с последующим выделением целевого продукта в свободном виде, в виде солей или в виде оптически активных изомеров, причем при желании в ходе процесса из полученных соединений формул (IVa) и (IVb) выделяют основания, соединения общих формул (Va) и (Vb) выделяют в виде солей и/или разделяют на оптические антиподы известными приемами

Пример 1 (±)-1α-Этил-1β-(2', 2'-диэтоксикарбонил-этил) 1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин и (±)-1α-этил-1β-(2', 2', 4', 4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин

Суспензию из 10,00 г (28,4 ммоль) 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12H-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлората в 60 мл дихлорметана и 3,6 мл (2,60 г; 25,7 ммоль) триэтиламина при перемешивании смешивают с раствором 8,0 мл (8,4 г; 48,8 ммоль) диэтилового эфира метиленамаленовой кислоты в 10 мл дихлорметана. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 2 дней

Растворитель отгоняют в вакууме и оставшееся после испарения окрашенное в оранже-

вый цвет масло растирают с 30 мл эфира и трижды — с 30 мл петролейного эфира.

Таким образом, получают в виде масла смесь из 1-этил-1-(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12Н-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлората и 1-этил-1,2(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12Н-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлората, которую без очистки можно применять в последующих стадиях реакции.

ИК (в КВЧ), см^{-1} : 3260 (индол-NH); 1735, 1715 (CO); 1615; 1520 (C-N).

18 г маслянистой смеси растворяют в смеси, состоящей из 200 мл этанола и 50 мл дихлорметана и гидрируют в присутствии 8 г предварительно прогидрированного 10%-ного палладия на угле в качестве катализатора. После поглощения теоретического количества водорода катализатор отфильтровывают и промывают сначала трижды этанолом порциями по 3 мл, затем трижды дихлорметаном порциями по 30 мл. Фильтрат соединяют с промывной жидкостью и испаряют в вакууме досуха. Остаток после испарения кристаллизуют на 50 мл этанола. Продукт промывают этанолом и затем высушивают. Таким образом получают 9,0 г (\pm)-1 α -этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-перхлората, что соответствует выходу 45,3%, считая на 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12Н-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлорат. Т. пл. 216–218°C (этанол).

Элементный анализ.

$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8$ HClO_4 (Моль.в. 699,18).

Найдено, %: C 57,00; H 6,55; N 4,10.

Вычислено, %: C 56,68; H 6,63; N 4,01.

Гидрохлорид соединения плавится при 211–212°C (этанол).

Масс-спектр, (м/е, %): 426 (M^+ 172; 6); 425 (3); 411 (0,3); 397 (0,3); 381 (2); 353 (1); 267 (100); 253 (3); 197 (8); 185 (6); 184 (6); 170 (10); 169 (10); 156 (6); 144 (5); 127 (10); 99 (10).

(\pm)-1- α -Этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизиновое основание получают тем, что перхлорат или гидрохлорид растворяют в дихлорметане, раствор встряхивают с 5%-ным раствором карбоната натрия, органическую фазу отделяют, высушивают над твердым сульфатом магния и испаряют в вакууме.

^1H -ПМР (CDCl_3 , δ): 7,86 (1H, индол-NH); 4,30 – 3,85 (8H, O-CH₂); 1,45 – 1,0 (15H, CH₂ – CH₃).

Из этанольного маточника (\pm)-1 α -этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а)-хинолизин-перхлората отгоняют этиловый спирт. Остаток

после отгонки растворяют в 30 мл дихлорметана. Раствор встряхивают с 20 мл 5%-ного водного раствора карбоната натрия, органическую фазу отделяют, высушивают над твердым сульфатом магния и затем испаряют в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл этилового спирта, раствор подкисляют этанольным раствором соляной кислоты до pH 5, и затем осаждают гидрохлорид добавлением 10 мл эфира. Продукт отфильтровывают, промывают эфиром и затем высушивают.

Получают 4 г (\pm)-1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а)-хинолизин-гидрохлорида, что соответствует выходу 30,4%, считая на 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12Н-индоло (2,3-а)-хинолизин-5-иум-перхлорат. Т. пл. 202–204°C (эфир).

ИК (КВЧ), см^{-1} : 3300 (индол NH), 1720 (CO).

Масс-спектр (м/е, %): 426 (M^+ 15); 425 (12); 411 (1); 397 (1); 381 (8); 365 (0,5); 353 (2); 307 (0,6); 267 (100); 253 (2); 237 (4); 197 (12); 185 (8); 184 (7); 170 (10); 169 (12); 156 (5); 145 (0,6); 144 (5); 143 (3); 127 (1); 124 (3).

(\pm)-1 α -Этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизиновое основание получают тем, что гидрохлорид растворяют в дихлорметане, раствор встряхивают с 5%-ным водным раствором карбоната натрия, органическую фазу отделяют, высушивают над твердым сульфатом магния, фильтруют и затем испаряют досуха.

^1H -ПМР (CDCl_3 , δ): 7,82 (1H, индол-NH); 7,2–6,85 (4H, аром.); 3,90 (4H, g, J = 7,3 ср S, O-CH₂); 1,2–0,8 (9H, -CH₃).

Полученное описанным способом (\pm)-1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизиновое основание обрабатывают тонкослойной хроматографией (КГ 60. PF 254–366, бензол : метанол 14 : 3), элюируют ацетоном. После элюирования и испарения элюирующей жидкости остаток после испарения перекристаллизуют из этанола. Продукт с большим значением рефракции R_f является (\pm)-1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3 а) хинолизином.

Выход составляет 0,25 г, т.е. 2%, считая на 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12Н-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлорат.

Т. пл. 127–128°C (этанол).

ИК (КВЧ) см^{-1} : 3280 (индол-NH); 1730, 1705 (CO).

Масс-спектр (м/е, %): 426 (M^+ 18); 425 (7,1); 411 (0,8); 397 (0,8); 381 (4,2); 366 (0,9);

353 (1,8); 337 (0,8); 335 (0,5); 307 (0,6); 267 (100).

П р и м е р 2. (\pm) -1 α -Этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а)-хинолизин и (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин.

5,00 г (14,2 моль) 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12H-индоло (2,3-а)-хинолизин-иум-перхлората суспендируют в смеси, состоящей из 30 мл дихлорметана и 0,080 г (0,715 ммоль) трет-бутилата калия. К суспензии при перемешивании добавляют раствор 0,03 мл (3,12 г; 18,4 ммоль) диэтилового эфира метилемалоновой кислоты в 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение одного дня.

Затем растворитель отгоняют в вакууме и оставшееся после испарения органическое масло растирают трижды с 5 мл петролейного эфира. Получают 9 г смеси, состоящей из 1-этил-1-(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12H-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлората и 1-этил-1-(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12H-индоло (2,3-а) хинолизин-5-иум-перхлората в виде масла. Ее без дополнительной очистки можно применять в последующей стадии реакции.

ИК (KBr), см^{-1} 3260 (индол-NH); 1735; 1715 (CO); 1615; 1520 (C-N).

9 г полученного масла растворяют в смеси из 10 г этанола и 25 мл дихлорметана и гидрируют в присутствии 6 г предварительно прогидрированного 10%-ного палладия на угле. После поглощения желаемого количества водорода катализатор отфильтровывают из раствора и промывают сначала трижды этанолом порциями по 3 мл, затем трижды дихлорметаном порциями по 10 мл. Фильтрат объединяют с промывной жидкостью, испаряют в вакууме досуха и остаток после испарения кристаллизуют из 30 мл этанола. Продукт отфильтровывают, промывают этанолом и затем высушивают.

Таким образом получают смесь (8 г) из (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2',4',6'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-перхлората и (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-перхлората, которая плавится при 181–185°C.

Смесь солей без выделения и разделения можно применять в последующей стадии реакции в виде раствора, полученного после отфильтровывания катализатора.

Чтобы установить состав смеси перхлоратов, 0,8 г смеси растворяют в 6 мл дихлорметана и встряхивают раствор с 4 мл 5%-ного водного

раствора карбоната натрия. Органическую фазу отделяют, высушивают над твердым сульфатом магния, отфильтровывают и фильтрат испаряют в вакууме досуха. Остаток после испарения разделяют с помощью тонкослойной хроматографии (окись алюминия тип Т, текущая жидкость дихлорметан : бензол в соотношении 20 : 1, элюирующая жидкость дихлорметан : метанол 20:1) на его составные части.

10 Соединение с большим значением рефракции R_f растворяют в 1,2 мл этилового спирта и раствор подкисляют спиртовым раствором (этанольным) соляной кислоты до pH 5. Гидрохлорид осаждают добавлением 1,2 мл эфира. **15** отфильтровывают, промывают эфиром и затем высушивают. Получают 0,46 г (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-гидрохлорида, который плавится при 202–204°C (этиловый спирт, эфир). Выход 70,5%.

Из соединения с меньшим значением рефракции R_f получают с 70%-ной водной перхлорной кислотой перхлорат и затем перекристаллизуют из этанола. Получают 0,26 г (26%) **25** (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-перхлората, который плавится при 216–218°C (этиловый спирт).

П р и м е р 3. (\pm) -1 α -Этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин.

600 мл (1 ммоль) полученного по примерам 1 и 2 (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина растворяют **35** в 8 мл этанола. К раствору добавляют раствор 120 мг гидроокиси калия в смеси, состоящей из 1 мл этанола. Реакцию проводят с помощью тонкослойной хроматографии (окись алюминия тип Т, текущая жидкость дихлорметана . Бензол 3:1, R_f – значение диэтоксикарбонилэтильного производного больше, чем у тетраэтоксикарбонилбутильного производного) и осуществляют ее в течение 20 мин. Реакционную смесь подкисляют уксусной кислотой до pH 6 и **40** отгоняют растворитель в вакууме. Остаток после испарения растворяют в 8 мл воды, раствор подщелачивают 5%-ным водным раствором соды до pH 9 и затем трижды экстрагируют 5 мл дихлорметана. **50** Органические фазы объединяют, высушивают над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и растворитель отгоняют в вакууме из раствора. Полученное в качестве остатка после испарения **55** масло растворяют в 3 мл этанола и раствор смешивают с солянокислым этанолом. Полученный гидрохлорид осаждают эфиром.

Получают 0,25 г (53%) (\pm) -1 α -этил-1 β -(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α -окта-

гидро-индоло (2,3-а) хинолизин-гидрохлорида, который плавится при 201–204°C.

ИК (КВч), см⁻¹: 3300 (индол-NH), 1720 (CO).

П р и м е р 4. (±)-1 α-Этил-1 β-(2'-карбок-
си-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин.

0,46 г (1,08 ммоль) полученного по приме-
рам 1 или 2 (±)-1 α-этил-1 β-(2',2'-диэтокси-
карбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-
индоло (2,3-а) хинолизина растворяют в
3 мл этанола и к раствору добавляют рас-
твор 0,067 г (1,2 ммоль) гидроокиси калия
в смеси, состоящей из 0,3 мл воды и 0,9 мл
этанола. Реакционную смесь кипятят в течение
90 мин на водяной бане. Затем растворитель
отфильтровывают. Полученное в качестве ос-
татка масло растворяют в 3 мл воды и рас-
твор дважды экстрагируют 2 мл эфира. Вод-
ную фазу подкисляют уксусной кислотой до
рН 6. Выпавшие белые кристаллы отфильтро-
вывают, промывают водой (5 мл) и затем
высушивают.

Получают 0,23 г (74%) (±)-1 α-этил-1 β-(2'-
карбок-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,
12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизи-
на, который плавится при 113–115°C (из во-
ды).

Значение рефракции n_D^{20} (±)-1 α-этил-1 β-(2',2'-
диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-
октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина больше,
чем у (±)-1 α-этил-1 β-(2'-карбок-2'-этокси-
карбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-
индоло (2,3-а) хинолизина (на силикагеле G,
бензол : метанол : концентрированный аммиак
15 мл : 5 мл : 2 капли).

ИК (КВч), см⁻¹: 3360 (индол-NH); 1715
(CO); 1600 (карбоксилат).

Масс-спектр (м/е, %): 354 (M⁺ 44,58); 353
(58); 339 (8); 325 (8,3); 309 (12); 281 (2);
267 (100) 44 (1000).

П р и м е р 5. (±)-1 α-Этил-1 β-(2'-карбок-
си-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-ок-
тагидро-индоло (2,3-а) хинолизин.

0,428 г (0,715 ммоль) полученного по при-
мерам 1 или 2 (±)-1 α-этил-1 β-(2',2',4',4'-тет-
разтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-
октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина раство-
ряют в 3 мл этанола. К раствору добавляют
раствор 0,092 г (1,64 ммоль) гидроокиси ка-
лия в смеси, состоящей из 0,3 мл воды и
0,9 мл этанола. Реакционную смесь кипятят
в течение 45 мин на водяной бане, затем рас-
творитель отгоняют в вакууме. Полученное
в качестве остатка масло растворяют в 3 мл
воды и раствор дважды экстрагируют 2 мл
эфира. Водную фазу подкисляют уксусной
кислотой до значения рН 6. Выпавшие кри-

сталлы отфильтровывают, промывают 5 мл
воды и затем высушивают.

Получают 0,24 г (74%) (±)-1 α-этил-1 β-(2'-
карбок-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,
12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина, ко-
торый плавится при 112–114°C.

П р и м е р 6. (±)-1 α-Этил-1 β-(2'-карбок-
си-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-
октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин.

Исходя из фильтрата, который получают по
примеру 2, после отфильтровывания катализа-
тора. Этот фильтрат содержит растворенный
в смеси этанола и дихлорэтана (±)-1 α-этил-
1 β-(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,
12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизин-
перхлорат и (±)-1 α-этил-1 β-(2',2',4',4'-тетра-
этоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-окта-
гидро-индоло (2,3-а) хинолизин-перхлорат при-
близительно в весовом соотношении 3:1.

Из фильтрата растворитель отгоняют в ва-
кууме. В качестве остатка получают смесь
перхлоратов маслообразной консистенции. Ее
растворяют в 50 мл дихлорметана, раствор
встряхивают с 30 мл 5%-ного водного рас-
твора карбоната натрия, затем органическую
фазу отделяют, высушивают над твердым суль-
фатом магния, фильтруют и фильтрат испаря-
ют в вакууме. Полученный в виде масла оста-
ток (1,54 г, 2,34 ммоль диэтокси- и 0,90 ммоль
тетразтоксисоединения, всего 3,24 ммоль) рас-
творяют в 16 мл этанола. К раствору добав-
ляют 0,24 г (4,28 ммоль) гидроокиси калия
в 2 мл воды. Реакционную смесь кипятят в
течение 1–1,5 ч на водяной бане. Затем рас-
творитель испаряют в вакууме, остаток раство-
ряют в 10 мл воды и щелочной раствор триж-
ды экстрагируют 10 мл эфира. Органическую
фазу высушивают над безводным сульфатом
магния, фильтруют и фильтрат испаряют. Мас-
лянистый остаток в количестве 0,4 г пред-
ставляет собой в основном смесь исходных
соединений.

Значение рН экстрагированной эфиром вод-
ной фазы добавлением уксусной кислоты уста-
навливают равным 6 и выпавшее органическое
вещество четыре раза экстрагируют 15 мл ди-
хлорметана. Объединенные органические фазы
высушивают над безводным сульфатом маг-
ния и после фильтрования испаряют в ваку-
уме. Оставшееся в качестве остатка масло рас-
тирают с 10 мл эфира, выпавшее вещество от-
фильтровывают, промывают 5 мл эфира и за-
тем высушивают.

Получают 0,76 г (59%) (±)-1 α-этил-1 β-(2'-
карбок-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,
12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина,
который плавится при 108–111°C с разложе-
нием.

Пример 7. (±)-цис-14-Этоксикарбонил-14-оксаминозбурнан (3αH, 16αEt).

0,75 (1,885 ммоль) полученного по примеру 6 (±)-1 α-этил-1 β-(2'-карбокси-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина растворяют в 15 мл ледяной уксусной кислоты. К раствору добавляют раствор 0,39 г (5,65 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь при очень интенсивном охлаждении (лед) подщелачивают 30%-ным водным раствором едкого натра до pH 11 и выделившееся органическое вещество четыре раза экстрагируют 40 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы встряхивают с 10 мл воды, высушивают над безводным сульфатом магния и фильтруют. Из фильтрата в вакууме отгоняют растворитель. Получают 0,60 г твердого остатка, который растирают с 5 мл дихлорметана. Осаждающееся вещество отфильтровывают, промывают 3 мл дихлорметана и затем высушивают.

Получают 0,52 (72%) (±)-цис-14-этоксикарбонил-14-оксаминозбурнана (3αH, 16αEt), который плавится при 156–158°C (дихлорметан). Значение рефракции R_f этого соединения больше, чем у соединения (±)-1 α-этил-1 β-(2'-карбокси-2'-этоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина (силикагель G, бензол : метанол 14 : 3).

Полученное таким образом предлагаемое соединение не дает с известным соединением депрессии точки плавления.

ИК^o (KBr), см⁻¹: 3400 (NH, OH), 1700 (CO).

¹H-НМР (CDCl₃, δ): 8,3 (1H, NH); 4,0 (2H, δ, M – 7,3 ср S, COOCH₂ – CH₃); 1,18 ppm (3H, t, J = 7,3, ср S, COOCH₂CH₃).

Масс-спектр (m/e, %): 383 (M⁺ 98); 382 (58); 366 (100); 354 (10); 338 (7,7); 310 (31); 292 (29); 278 (8,9); 267 (40); 253 (92); 237 (15); 211 (18).

Пример 8. (±)-3αS, 16αS-14-этоксикарбонил-14-эбурнан.

Это соединение получают, если полученный аналогично примеру 7 (±)-цис-14-этоксикарбонил-14-эбурнан (3αH, 16αEt) 1-дипбензоилвинной кислотой разлагают на его оптические антиподы. Соединение, перекристаллизованное из дихлорметана, плавится при 169–171°C.

[α]_D²⁰ = – 56,1°C (с 1,05 диметилформамид)D.

Пример 9. (±)-цис-14-Метоксикарбонил-14-оксаминозбурнан (3αH, 16αEt).

Аналогично примерам 2, 6 и 7, однако исходят не из диэтилового эфира метиленамаленовой кислоты, а из эквивалентных количеств диметилового эфира метиленамаленовой кис-

лоты. Полученное соединение плавится при 179°C (из метанола).

ИК (KBr), см⁻¹: 3420 (NH, OH); 1710 (CO, CH₃).

¹H-НМР (CDCl₃, δ): 8, 0 ppm (1H, NH); 7,6 – 7,0 (4H, M, аром. протоны); 3,5 (3H, M, CO₂CH₃), 1,1 (3H, t, CH₂CH₃).

Масс-спектр, m/e: 70 eV, M⁺ 369.

Найдено, %: C 68,58; H 7,29; N 11,28.

Вычислено, %: C 68,27; H 7,36; N 11,38; Элементный анализ.

C₂₁H₂₇N₃O₃ (C 369,44).

Пример 10. (±)-цис-14-Этоксикарбонил-14-оксаминозбурнан (3αH, 16αEt).

8 г смеси, полученной аналогично примеру 2, состоящей из (±)-1 α-этил-1 β-(2',2'-диэтоксикарбонил-этил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина и (±)-1 α-этил-1 β-(2',2',4',4'-тетраэтоксикарбонил-бутил)-1,2,3,4,6,7,12,12b α-октагидро-индоло (2,3-а) хинолизина, растворяют в 80 мл дихлорметана.

Раствор встряхивают с 40 мл 5%-ного водного раствора карбоната натрия, органическую фазу отделяют, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют и фильтрат испаряют в вакууме досуха. Оставшееся масло растворяют в 80 мл, к раствору добавляют раствор 1,00 г гидроокиси калия в 4 мл воды и реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 3,5 ч.

Затем растворитель отгоняют в вакууме, полученное в качестве остатка масло растворяют в 16 мл воды и дважды экстрагируют 8 мл бензола.

К водной фазе добавляют 32 мл ледяной уксусной кислоты, а затем при охлаждении извне льдом в течение 10 мин по каплям добавляют 2,00 г нитрита натрия в 4 мл воды. Смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение часа и затем при интенсивном внешнем охлаждении льдом подщелачивают 30%-ным раствором едкого натра до pH 9. Смесь экстрагируют трижды 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы встряхивают в 20 мл воды, затем отделяют, высушивают над твердым сульфатом магния, фильтруют и из фильтрата отгоняют растворитель.

Оставшееся твердое вещество в количестве 4 г перекристаллизовывают из 20 мл дихлорметана. Получают 3,44 г продукта, который по своим химическим и физическим свойствам совпадает с продуктом, полученным аналогично примеру 7.

Рассчитывая на исходное соединение, которое составляет 5,00 г 1-этил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-12H-индоло (2,3-а) хинолизин-5-нум-перхлората (пример 2), выход составляет 65%.

Соединения общей формулы (1) обладают сосудорасширяющим действием, особенно сосу-

дорасширяющим действием на сосуды конечностей. —

Фармакологические исследования проводят на собаках, наркотизированных хлоралозой уретана. Измеряют артериальное давление, пульс, кровоснабжение артерий *Arteria femoralis* и *Arteria carotis interna*, а также состояние сосудов обеих областей вен (состояние кровяного давления разделяется потоком крови касающегося сосуда). Вещества, которые подле-

жат исследованию, вводят внутривенно в виде водного раствора при дозе 1 мг/кг.

В табл. 1 показано действие 1 мг/кг (±)-цис-14-метоксикарбонил-14-оксиминоэбурнана (3αH, 16αEt; пример 9) на кровообращение (среднее число и ошибка среднего числа), где MABP — артериальное среднее давление, HR — количество ударов пульса, CBF — кровяной поток *A. carotis interna*, CYR — состояние сосудов *A. carotis* FBF — ток крови *femoralis*, FYR — состояние *femoralis*.

Т а б л и ц а 1

Показатели	Время после обработки, мин				
	0	1	3	5	20
MABP	132 ± 9,3	118 ± 7,9	124 ± 6,2	126 ± 6,8	132 ± 7,8
		-10,2	-5,8	-4,1	0
HR	149 ± 10,9	161 ± 15,8	158 ± 15,5	156 ± 17,7	148 ± 13,9
	± 7,7	± 7,7	± 5,7	± 4,1	- 0,9
CBF	49 ± 13,0	61 ± 20,2	55 ± 17,6	55 ± 16,0	49 ± 13,0
		± 20,5	+ 8,9	+ 9,0	0
CVR	3,1 ± 0,6	2,4 ± 0,5	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,6
		- 25	-12	- 11	+ 1,3
FBF	72 ± 18,8	117 ± 29,1	81 ± 25,1	77 ± 22,2	70 ± 17,9
		+ 71	+ 9,5	+ 5,8	- 3,4
FVR	2,3 ± 0,7	1,2 ± 0,2	2,0 ± 0,6	2,1 ± 0,7	2,5 ± 0,8
		- 45	- 13	- 7,8	+ 3,9

В табл. 2 показано максимальное действие в процентах (±)-цис-14-метокси-карбонил-14-

-оксиминоэбурнана (3αH, 16αEt) в отдельных опытах.

Т а б л и ц а 2

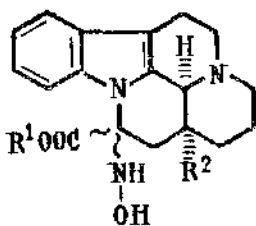
Показатели	247	256	259	263	Среднее число	Ошибка среднего числа
MABP	-11	-15	0	-5	-10,2	±2,3 *
HR	0	+ 9	+14	+8	+7,7	±3,0
CBF	+38	+25	+14	+5	+20,5	±7,3
CVR	-34	-32	-22	-13	-25	±5,5 *
FBF	+116	+57	+67	+44	+71	±15,9 *
FVR	-58	-43	-46	-32	-44,7	±5,3 *

* Среднее значение < P < 0,05 статистически значимо.

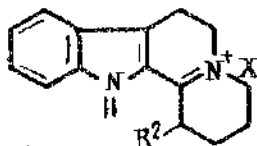
Из табл. 1 видно, что соединение, введенное внутривенно в дозе 1 мг/кг временно несколько снижает кровяное давление, количество ударов пульса несколько увеличивается. Более существенное действие оказывается на количество протекающей крови в исследуемых областях. Прежде всего значительно укрепляется кровоснабжение конечностей (71%); оно приходит в норму в результате приблизительно 45%-ного расширения сосудов. В области коронарных сосудов расширение приблизительно 25%-ное, что повышает кровоснабжение на 20%.

Формула изобретения

1. Способ получения производных оксиаминобурина формулы I

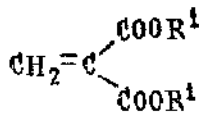


где R^1 и R^2 , C_1-C_4 - алкил, или их солей, или их оптически активных изомеров, отличающийся тем, что соединение гексагидроиндоллохинолизина общей формулы II

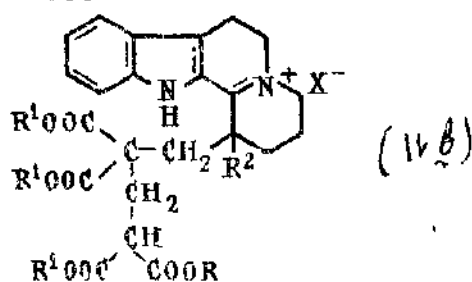
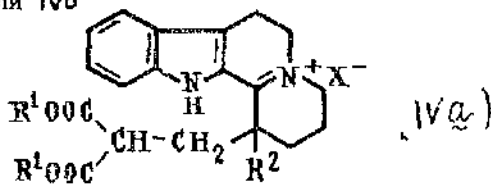


где R^2 имеет указанные значения;

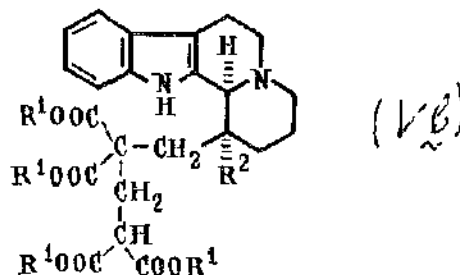
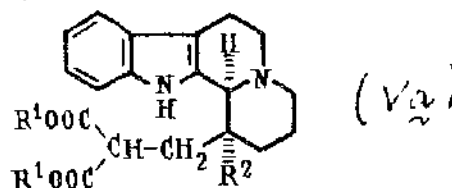
X^- - кислотный остаток, подвергают взаимодействию с диэфиром метилмалоновой кислоты общей формулы III



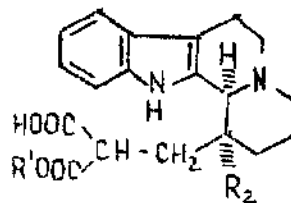
где R^1 имеет указанные значения, в среде инертного растворителя в присутствии основного катализатора, полученный гексагидроиндоллохинолизиновый эфир общих формул IVa и/или IVb



где R^1 , R^2 и X имеют указанные значения, каталигически гидрируют и полученные при этом октагидроиндоллохинолизиновые эфиры общих формул Va и/или Vb



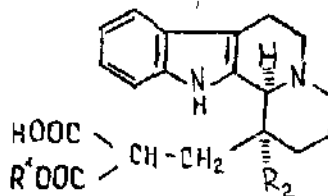
20 где R^1 и R^2 имеют указанные значения подвергают обработке неорганическим основанием в среде этанола и воды, причем в случае эфира формулы (Vb) обработку повторяют и полученный октагидроиндоллохинолизиновый моноэфир общей формулы VI



где R^1 и R^2 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с нитритом щелочного металла в уксуснокислой среде и целевые продукты выделяют, причем при желании в ходе процесса из соединений формулы (IVa) и (IVb) выделяют основания, соединения формул (Va), (Vb) (VI) и целевые продукты выделяют в виде солей и/или разделяют их на оптические изомеры.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что в качестве основного катализатора используют триэтиламин или каталитическое количество трет-бутилата калия

3. Способ получения производных октагидроиндоллохинолизинового моноэфира общей формулы VI



или их солей или оптически активных изомеров, где R^1 и R^2 имеют указанные значения, отличающийся тем, что соединение

гексагидроиндолохинолизина общей формулы (II), где R^2 имеет указанные значения, а X - кислотный остаток, подвергают взаимодействию с диэфиром метилемалоновой кислоты общей формулы (III), где R^1 имеет указанные значения, в среде инертного растворителя в присутствии основного катализатора, полученные гексагидроиндолохинолизиновые эфиры общих формул (IVa) и/или (IVb), где R^1 и R^2 имеют указанные значения, каталитически гидрируют и полученные при этом октагидроиндолохинолизиновые эфиры общих формул (Va) и/или (Vb), где R^1 и R^2 имеют указанные значения, подвергают щелочной обработке с помощью неорганического основания в сре-

де этанола и воды с последующим выделением целевого продукта в свободном виде, в виде солей или в виде оптически активных изомеров, причем при желании в ходе процесса из полученных соединений формул (IVa) и (IVb) выделяют основания, соединения общих формул (Va) и (Vb) выделяют в виде солей и/или разделяют на оптические антиподы.

Источники информации.

принятые во внимание при экспертизе

1. Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 393 - 394.

Редактор Н. Гунько

Составитель И. Федосеева

Техредактор З. Фанта

Корректор И. Муска

Заказ 3012/49

Тираж 448

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

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

