



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1487811** **A3**

(51) 4 C 07 D 471/14//A 61 K 31/47,
31/50

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

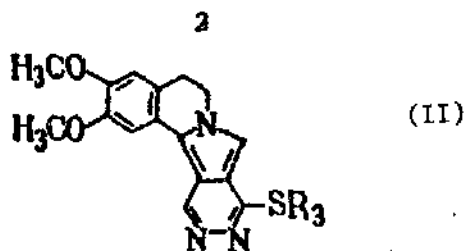
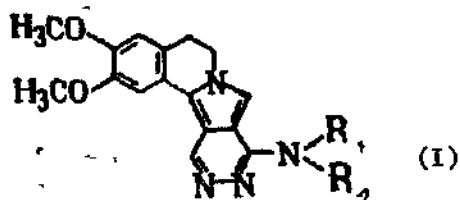
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4005005/23-04
(22) 13.01.86
(31) Р 3500941.1; Р 3525084.8
(32) 14.01.85; 13.07.85
(33) DE
(46) 15.06.89. Бюл. № 22
(71) Берингер Ингельгейм КГ (DE)
(72) Вальтер Лезель, Отто Роос,
Герд Шнорренберг, Рихард Рейхель
и Гельмут Эзингер (DE)
(53) 547.74' 833' 852 2.07(088.8)

(56) Патент США № 4143143,
кл. C 07 D 471/14, опублик. 1979.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
12-АМИНО-ПИРИДАЗИНО [4', 5':3,4]-
ПИРРОЛО [2,1-а]ИЗОХИНОЛИНА ИЛИ ИХ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПЕРЕНОСИМЫХ КИСЛОТНО-
АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности
способа получения производных 12-
амино-пиридазино [4', 5':3,4]-пирроло
[2,1-а]изохинолина общей формулы



где R_1 и R_2 (одинаковые или разные)
H, аллил, C_3C_6 -циклоалкил, C_1-C_5 -ал-
кил, C_1-C_3 -алкил, замещенный OH,
OCH₃, N(CH₃)₂, циклогексил, фени-
лом, диметоксифенилом, пирролидино-
группой (она может быть замещена
CH₃), пиперидиногруппой, морфолино-
группой, фурилом, пиридиногруппой,
тиенилом, метилпирролилом; фенил,
незамещенный или замещенный одним
галогеном, или R_1-NH_2 или N(CH₃)₂,
а R_1 - H; или R_1 и R_2 вместе означа-
ют морфолиногруппу, пирролидинил,
пиперазиногруппу, замещенную фенил-
этилом, или их физиологически пере-
носимых соединений, обладающих невро-
защитным действием, что может быть
использовано в медицине. Цель изоб-
ретения - создание новых более актив-
ных соединений указанного класса.
Синтез ведут реакцией соединения об-
щей формулы II, где R_3 - низший ал-
кил с соединением формулы NHR_1R_2 ,
где R_1 и R_2 - см. выше, или его
гидратом. Целевой продукт выделяют в
свободном виде или в виде физиологи-
чески переносимой кислотно-аддитивной
соли. Новые соединения по невроза-
щитной активности превосходят муска-
рин при средней токсичности. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1487811** **A3**

РГФ-К

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных химических соединений, а именно производных 12-аминопиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина или их физиологически переносимых кислотно-аддитивных солей, обладающих нейро-защитным действием. Указанное свойство предполагает применение этих соединений в медицине.

Цель изобретения — получение новых гетероциклических соединений, обладающих улучшенной в сравнении с мускарином активностью.

Пример 1. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-N,N-диметиламиноэтил-амино-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина.

8 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина и 15 мл (N,N-диметиламиноэтил)-амина в 100 мл диметилацетамида нагревают в течение 2 ч до температуры кипения. После охлаждения до комнатной температуры оранжево-желтый раствор сгущают в вакууме, маслянистый остаток поглощают метиленхлоридом, экстрагируют водой и сушат над сульфатом натрия. После удаления растворителя подвергают очистке на колонне, содержащей окись алюминия (нейтральная, степень активности III), при использовании в качестве элюента смеси метиленхлорида и метанола (100:8). Продукт реакции растворяют в этаноле и путем добавления этанольной соляной кислоты выделяют в качестве гидрохлорида. При этом выход составляет 6,6 г (73% теории), т.пл. 271–272°C.

Пример 2. 3,4-Дигидро-6,7-диметокси-12-гидразино-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолин.

5 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина и 10 мл гидразингидрата в 200 мл этанола нагревают в течение 2 ч до температуры кипения. По окончании реакции раствор сгущают в вакууме, остаток смешивают с водой, отсасывают и фильтровальный остаток перекристаллизовывают из этанола и простого эфира. Получают соединение с выходом 3,4 г (71% теории), т.пл. 254–257°C.

Пример 3. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-диметил-

амино-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина.

5 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина в 100 мл диметилформамида нагревают в течение 15 ч до температуры кипения. По окончании реакции смесь упаривают, остаток суспендируют в хлористом метиле и отсасывают. После растворения остатка на фильтре в горячем метаноле основание переводят в гидрохлорид путем добавления этанольной соляной кислоты и осаждают.

При этом выход соединения составляет 3,6 г (72% теории), т.пл. 264°C

Аналогично примеру 3 получают следующие соединения:

I. 3,4-Дигидро-6,7-диметокси-12-амино-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолин, т.пл. 271°C, выход 65% от теории.

II. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метиламинопиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолин, т.пл. 260–265°C, выход 68% от теории.

Пример 4. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-диметиламино-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина.

5 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина и 20 мл диметиламина в 50 мл диметилацетата нагревают в течение 10 ч в автоклаве до 120°C. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают на силикагеле (элюент: смесь метиленхлорида и метанола — 100:10), образуют гидрохлорид и перекристаллизовывают из метанола. Выход 3,1 г (63% теории), т.пл. 264°C.

Аналогично примеру 4 получают следующие соединения:

III. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-этиламинопиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,1 г (63% теории), т.пл. 273°C.

IV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-диэтиламинопиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,4 г (67% теории), т.пл. 276°C.

V. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-циклопропиламинопиридазино[4', 5': 3,4]пирроло[2,1-а]изохи-

нолина, выход 2,4 г (46% теории), т.пл. 258°C.

Пример 5. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-морфолино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина.

5 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина и 20 мл морфолина в 100 мл диметилацетамида нагревают в течение 1,5 ч до температуры кипения. По окончании реакции сгущают в вакууме, остаток растирают в метиленхлориде и отсасывают. Продукт реакции растворяют в смеси метиленхлорида и метанола, переводят в гидрохлорид путем добавления этанольной соляной кислоты и кристаллизуют.

Выход соединения 3,5 г (63% теории), т.пл. 267°C.

Аналогично примеру 5 получают следующие соединения:

VI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-изопропиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,0 г (57% теории), т.пл. 238°C.

VII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-бутиламинопиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,2 г (78% теории), т.пл. 257°C.

VIII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-N,N-диметилгидразино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,5 г (87% теории), т.пл. 256-257°C.

IX. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-(2-метоксизтил)-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,6 г (67% теории), т.пл. 252°C.

X. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 5,5 г (78% теории), т.пл. 257°C.

XI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-циклопентиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,1 г (56% теории), т.пл. 265°C.

XII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-циклогексилметил-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 5,2 г (87% теории), т.пл. 262°C.

XIII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-[2-(1-метил)-пирролидинил]этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,3 г (69% теории), т.пл. 256-258°C.

XIV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(1-пиперидинил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,3 г (53% теории), т.пл. 248-251°C.

XV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-пирролидинил-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,1 г (59% теории), т.пл. 277-278°C.

XVI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-н-пропиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,7 г (72% теории), т.пл. 258°C.

XVII. Гидрохлорид 12-аллиламино-3,4-дигидро-6,7-диметокси-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 2,7 г (53% теории), т.пл. 263°C.

XVIII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-(3-диметиламинопропил)-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 2,4 г (43% теории), т.пл. 247-249°C.

XIX. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(1-морфолинил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,4 г (54% теории), т.пл. 273-274°C.

XX. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-н-пентиламино-пиридазино-[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,9 г (87% теории), т.пл. 259-261°C.

XXI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-циклогексиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,8 г (66% теории), т.пл. 253°C.

XXII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[4-(2-фенилэтил)-пиперазинил]-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,8 г (53% теории), т.пл. 264°C.

XXIII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-фурфуриламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,2 г (56% теории), т.пл. 243-246°C.

XXIV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-(3-метоксипропиламино)-

пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,6 г (65% от теории), т.пл. 269-270°C.

XXV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-изопентиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,2 г (58% теории).

XXVI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(1-пирролидинил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,3 г (55% теории), т.пл. 275-276°C.

XXVII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-(2-оксипентил)-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,2 г (80% теории), т.пл. 259°C.

Пример 6. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-анилино-пиридазино-[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина.

5 г 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-метилмеркапто-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина в 50 мл анилина в атмосфере азота в течение 6 ч до температуры кипения. Избыточный анилин отделяют в вакууме, остаток растирают в метиленхлориде, отсасывают и перекристаллизуют из смеси метанола и метиленхлорида, причем выход составляет 3,0 г (53% теории), т.пл. 287-288°C.

Аналогично примеру 6 получают следующие соединения:

XXVIII. 3,4-Дигидро-6,7-диметокси-12-(4-фторанилино)-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолин, выход 4,0 г (67% теории), т.пл. 301-302°C.

XXIX. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(4-пиридинил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,1 г (70% теории), т.пл. 235-238°C.

XXX. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(2-пиридинил)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,7 г (62% теории), т.пл. 239-241°C.

XXXI. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-[2-(3-тиено)-этил]-амино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 4,0 г (65% теории), т.пл. 257-258°C.

XXXII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-2-[3-[3-(1-метил)-пирролил]-этил]-амино-пиридазино[4',

5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, выход 3,6 г (61% теории), т.пл. 256-258°C.

5 XXXIII. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-изобутиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, т.пл. 250°C.

10 XXXIV. Гидрохлорид 3,4-дигидро-6,7-диметокси-12-бензиламино-пиридазино[4', 5':3,4]пирроло[2,1-а]изохинолина, т.пл. 257°C.

Биологические испытания (невро-защитное действие).

15 Гомогенизат из аммонова рога мозга крысы инкубировали пирезепином три-тия и добавлением исследуемого вещества вытесняли радиолиганды. Вытеснение радиолигандов свидетельствует о степени сродства вещества с мускаринхолинэргическим рецептором, в частности M1. О сродстве свидетельствует кажущаяся константа диссоциации (КД), которая указывается в нмоль/л. По активности соединения сравнивали с мускарином (тетрагидро-4-окси-N,N,N-5-тетралитин-2-фуранметанаммоний) - кардио- и неврозащитным средством.

Результаты опыта следующие:

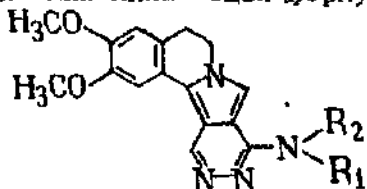
Исследуемое соединение примера или соединения	КД, нмоль/л
35	
Пример 3	434
Пример 5	650
XIII	531
40 XV	235
XVIII	1056
XXIII	4160
III	879
XXXIV	935
45 VI	1450
IX	1280
X	930
XI	780
XIII	2100
50 XVIII	3200
XVIII	1750
XXI	1810
XXII	1250
XXIII	1090
55 XXVII	780
XXVIII	850
XXIX	1640
Торговый продукт "мускарин"	10900

Сравнение данных свидетельствует о том, что предлагаемые соединения проявляют значительно большее сродство с рецепторами М1 (в мозге), чем торговый продукт мускарин.

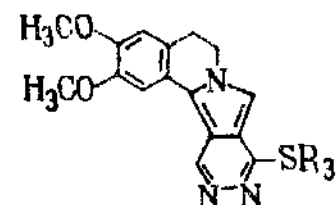
Предлагаемые соединения относятся к категории среднетоксичных веществ.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

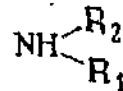
Способ получения производных 12-амино-пиридазино [4', 5' : 3, 4]-пирроло [2; 1-a]изохинолина общей формулы



где R_1 и R_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, означают водород, аллил, C_3-C_6 -циклоалкил, незамещенный C_1-C_3 -алкил, C_1-C_3 -алкил, замещенный гидроксильной, метоксильной, диметиламиногруппой, циклогексильной, фенилом, диметоксифенилом, пирролидиногруппой, незамещенной или замещенной метилом, пиперидиногруппой, морфолиногруппой, фурилом, пиридиногруппой, тиенилом, метилпирролилом; фенил, незамещенный или замещенный одним галогеном, или R_2 -амино или диметиламино, а R_1 - водород, или R_1 и R_2 вместе с атомом азота означают морфолиногруппу, пирролидинил, пиперазиногруппу, замещенную фенилэтилом, или их физиологически переносимых кислотноаддитивных солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где R_3 - низший алкил, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, или его гидратом с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде физиологически переносимой кислотноаддитивной соли.

П р и о р и т е т п о п р и з н а к а м :

14.01.85 - при R_1 и R_2 одинаковы или различны и означают водород, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_3 -алкил, замещенный гидроксильной, метоксильной, диметиламиногруппой, циклогексильной, фенилом или диметоксифенилом, фенил, незамещенный или замещенный одним галогеном или R_1 и R_2 вместе с атомом азота означают морфолиногруппу, пирролидинил.

13.07.85 - при R_1 и R_2 одинаковы или различны и означают C_3-C_6 -циклоалкил, аллил, C_1-C_3 -алкил, замещенный пирролидиногруппой, незамещенной или замещенной метилом, пиперидиногруппой, морфолиногруппой, фурилом, пиридиногруппой, тиенилом или метилпирролилом, или R_2 - амино или диметиламино, а R_1 - водород, или R_1 и R_2 вместе с атомом азота означают пиперазиногруппу, замещенную фенилэтилом.

Составитель Н.Капитанова

Редактор Н.Киштулинец

Техред М.Дидык

Корректор О.Ципле

Заказ 3306/58

Тираж 351

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101

