

В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОХИНОЛИНОВ,
СПИРОСОЧЛЕННЫХ ПО ПОЛОЖЕНИЮ 4
С КАРБО- ИЛИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ**

(ОБЗОР)

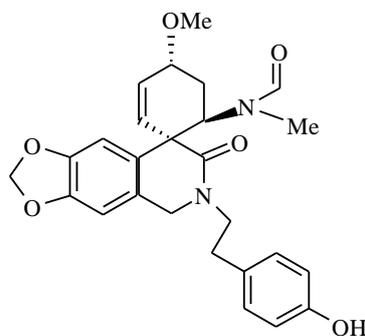
Обобщены литературные данные по методам синтеза и биологическим свойствам изохинолинов, спиросоочлененных по положению 4 с карбо- или гетероциклами. Методы синтеза систематизированы в соответствии с тем, что формируется в процессе построения спироциклической системы – фрагмент изохинолина или сочлененный с ним карбо(гетеро)цикл. Сведения о биологической активности систематизированы по типам действия обсуждаемых соединений.

Ключевые слова: биологически активные вещества, гетероциклические спираны, спиросоочлененные изохинолины.

Термин "молекулярный дизайн", активно эксплуатируемый синтетиками два последние десятилетия, наверное, как нельзя лучше подходит к спироциклическим соединениям. И хотя эстетические привязанности играют не последнюю роль в деятельности синтетиков, основной движущей силой развития химии того или иного класса органических соединений остается перспективность плодотворного поиска новых веществ с полезными свойствами, в первую очередь, обладающих биологической активностью. В этом смысле спироциклические и, в частности, спирогетероциклические соединения являются благодатным объектом исследования.

Среди всего многообразия производных гетероциклов можно выделить ряд таких, для которых вероятность обнаружения полезных биологических свойств столь высока, что позволяет даже говорить о фармакофорности их гетероциклических ядер. Соответственно, разработка методов синтеза спироциклических систем носит зачастую прикладной характер, о чем свидетельствует обилие патентной информации по этим вопросам. В качестве примера можно упомянуть об интенсивно развивающейся химии 4-спиропиперидинов [1]. То же можно сказать и о спироизохинолинах, химии которых посвящено более 600 оригинальных работ, причем во многих из них рассматриваются также те или иные аспекты биологического действия этих соединений. Однако, со времени выхода сборника обзоров по химии изохинолинов [2], в литературе отсутствуют достаточно обширные обобщения по методам синтеза и свойствам спироизохинолинов. В настоящем обзоре суммированы имеющиеся сведения о путях построения и биологической активности наиболее изученных соединений указанной группы, в которых изохинолиновый

фрагмент спироочленен по положению 4 с карбо- или гетероциклом (для удобства изложения далее они будут называться 4-спироизохинолинами). Следует отметить, что фрагменты ядра 4-спироизохинолинов встречаются в объектах природного происхождения. Так, недавно из растений семейства *Galanthus plicatus* был выделен (–)-секопликамин [3], структурную основу которого составляет система спиро[изохинолин-4,1'-2-циклогексен]а.



(–)-Секопликамин

В связи с разнообразием, рассматриваемых в обзоре соединений их химические свойства отдельно не приводятся. В ряде случаев при описании методов синтеза 4-спироизохинолинов вкратце показаны дальнейшие превращения полученных продуктов, как правило, направленные на модифицирование структуры последних дополнительными фармакофорными группами. Более подробно методы такого модифицирования описаны в посвященных биологически активным 4-спироизохинолинам работах, которые приведены в разделе 3 данного обзора.

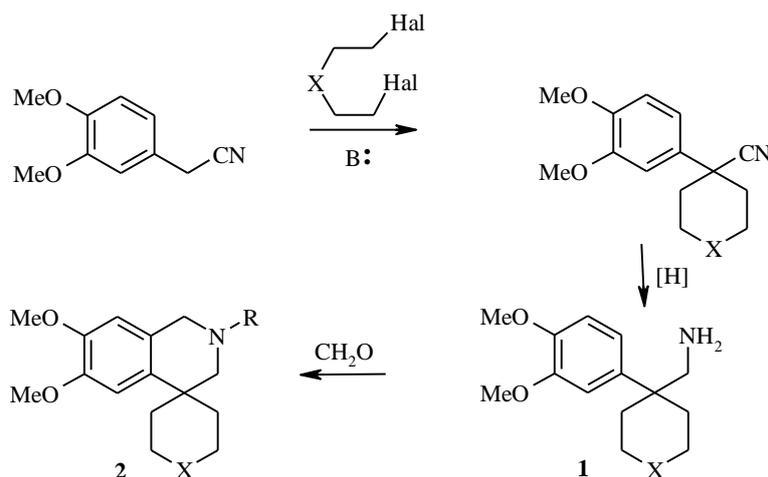
Методы синтеза 4-спироизохинолинов рассмотрены в обзоре в соответствии с двумя известными подходами к построению их системы. Первый состоит в формировании изохинолинового фрагмента путем внутримолекулярной циклизации соединения, представляющего собой соответствующим образом функционализированный арилзамещенный карбо(гетеро)цикл (см. раздел 1). Второй подход предполагает использование изохинолиновых интермедиатов, в которых созданы предпосылки для сочленения по положению 4 с карбо(гетеро)циклом (см. раздел 2).

Сведения о биологической активности 4-спироизохинолинов приведены в разделе 3 и систематизированы в соответствии с характером действия этих соединений.

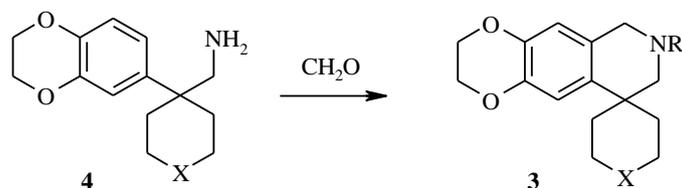
1. Методы синтеза 4-спироизохинолинов, основанные на построении изохинолинового фрагмента

Для синтеза 4-спироизохинолинов широко используются обычные пути построения изохинолиновой системы [2, 4–9]. Так, один из ключевых методов основан на конденсации в условиях реакции Пикте–Шпенглера β-арилэтиламинов с формалином. Исходные амины, как правило, получают взаимодействием соответствующих арилацетонитрилов с α,ω-дигалогенидами и дальнейшим восстановлением нитрильной группы до

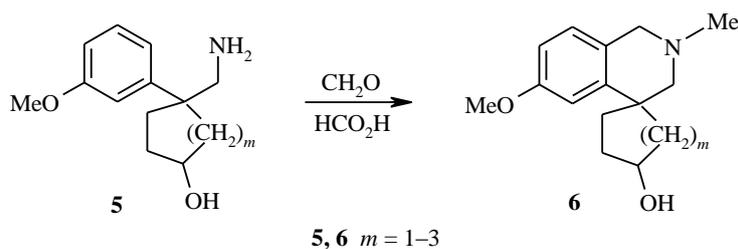
аминной стандартными способами. Например, взаимодействием 3,4-диметоксифенилацетонитрила с 1,4-дибромбутаном, 1,5-дибромпентаном или бис-2-хлорэтиловым эфиром в толуоле при использовании NaNH_2 в качестве основания были получены соответствующие циклоалкилированные нитрилы, которые подвергались гидридному восстановлению алюмогидридом лития либо каталитическому гидрированию в амины **1**. Дальнейшая конденсация последних с формалином через основания Шиффа по Пикте–Шпенглеру привела к тетрагидро-4-спироизохинолинам **2** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{X} = \text{связь}$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$) с высокими выходами [10–16].



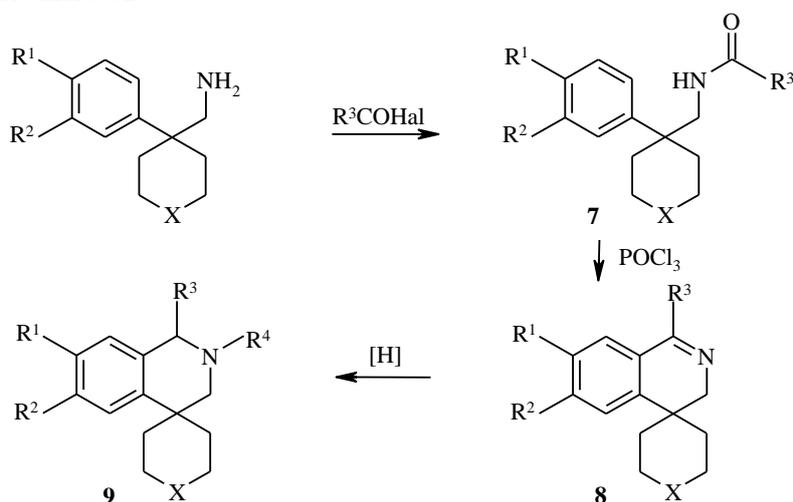
Этот подход использован также для получения новых гетероциклических систем – 9-спиросочлененных диоксиноизохинолинов **3** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{X} = \text{связь}$, $-\text{O}-$) – из циклоалкилированных β -(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)этиламинов **4** [17].



В условиях реакции Эшвайлера–Кларка (система формальдегид–муравьиная кислота) амины **4** с количественными выходами превращаются в соответствующие N-метилзамещенные спираны **3** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = \text{связь}$, $-\text{O}-$) [17]. Аналогичному превращению подвергали 4-аминометил-4-(3,4-диметоксифенил)замещенные тетрагидропиран **1** ($\text{X} = -\text{O}-$) и циклогексанол **1** ($\text{X} = -\text{CH}(\text{OH})-$) для получения соответствующих 2-метилспиро[изохинолин-4,4'-пиран]а **2** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = -\text{O}-$) [18] и 2-метилспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]ола-4 **2** ($\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = -\text{CH}(\text{OH})-$) [19]. В тех же условиях 1-(3-метоксифенил)-3(4)-аминометилциклоалканолы **5** циклизуются в 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклоалкан]олы **6** ($m = 1-3$) [20–22], представляющие интерес, наряду с их O-ацетильными производными, как потенциальные анальгетики – структурные аналоги алкалоида галантамина [23].



Широко используется в синтезе 4-спироизохинолинов еще один классический способ построения системы изохинолина – реакция Бишлера–Напиральского. При этом N-ацилированные арил(аминометил)(карбо)- или гетероциклы **7** подвергают катализируемой кислотными конденсирующими агентами (POCl_3 , H_3PO_4 , ПФК и др.) циклизации в соответствующие 2,3-дигидро-4-спироизохинолины **8**. Этим способом получены производные спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]а **8** ($\text{X} = \text{связь}$) [17, 24–29], спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]а **8** ($\text{X} = -\text{CH}_2-$) [15, 17, 29–33], спиро[изохинолин-4,4'-пирана]а **8** ($\text{X} = -\text{O}-$) [17, 25, 29], спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]а **8** ($\text{X} = -\text{NMe}-$) [34, 35]. Ниже приведена общая схема описанных синтезов.



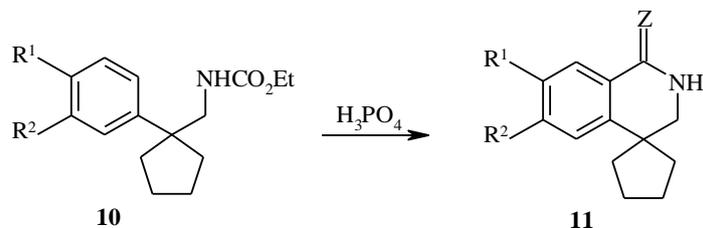
Характер заместителя R^3 в соединениях **8** определяется строением исходного амида **7** и может варьироваться в широких пределах: низшие Alk [17, 32, 33, 35], Ar [17, 24, 27, 33], аралкил [24, 26, 31, 33, 34], аралкенил [25].

Выходы целевых спиранов **8** при этом колеблются в широком диапазоне от 30 до 80%, но если бензольное кольцо исходного амида **7** содержит электронодонорные заместители (например, $\text{R}^2 = \text{OAlk}$, а тем более, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OAlk}$, $\text{R}^1\text{R}^2 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$), они, как правило, весьма высоки. Полученные указанным путем 3,4-дигидро-4-спироизохинолины **8** могут быть восстановлены до 1,2,3,4-тетрагидропроизводных **9** ($\text{R}^4 = \text{H}$) алюмогидридом лития [24–28], боргидридом натрия [29, 31–33], оловом в соляной кислоте [30] либо гидрированием над платиной по Адамсу [34].

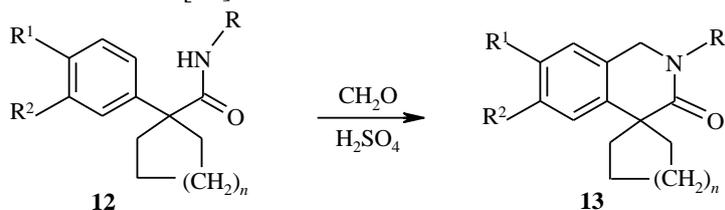
Следует отметить, что в ряде случаев соединения **8** ($\text{X} = \text{связь}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = p$ -алкокси(не)замещенные Ar) без выделения подвергались восстановлению с помощью LiAlH_4 в соответствующие тетрагидропроизводные **9** ($\text{R}^4 = \text{H}$). Выходы по двум стадиям 30–60% [27].

Использование реакции Бишлера–Напиральского позволяет варьировать заместитель R^3 в положении 1 изохинолинового цикла в широких пределах, ограниченных, по сути, только доступностью (галоген)-ангидридов соответствующих карбоновых кислот, что выгодно отличает этот способ от синтеза 4-спироизохинолинов по Пикте–Шпенглеру, который применялся лишь для получения 1-незамещенных тетрагидро-4-спироизохинолинов. Однако обычные общие ограничения [4–6] в синтезе изохинолинов по любому из описанных методов, естественно, остаются в силе и в случае получения 4-спироизохинолинов. Особые требования предъявляются к электронодонорности ароматического ядра в исходных β -фенетиламинах. Не случайно, большинство синтезированных этими методами 4-спироизохинолинов содержит в положении 6 и, дополнительно, 7 электронодонорные заместители ($R^1, R^2 = \text{OH}, \text{OAlk}; R^1R^2 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$). Использование Ag-незамещенных β -фенетиламинов **7** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) возможно, но выходы при этом ниже (см., например [15, 27]). В работе [34] продемонстрирована возможность получения Ag-незамещенных 1'-метил-спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]ов на основе 4-аминометил-1-метил-4-фенилпиперидина в условиях реакций Пикте–Шпенглера, Эшвайлера–Кларка и Бишлера–Напиральского. Указаний на использование любого из этих методов для получения 4-спироизохинолинов с электроноакцепторными заместителями в ароматическом ядре в литературе не выявлено.

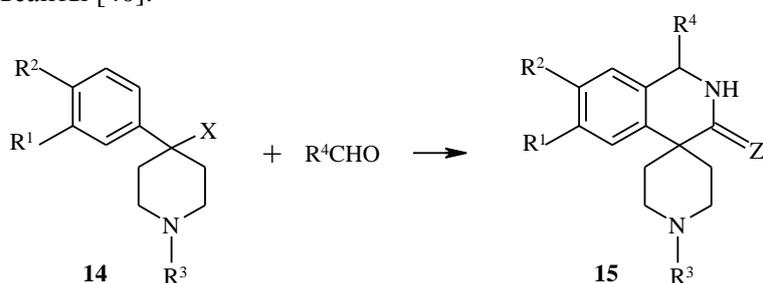
В условиях реакции Бишлера–Напиральского возможна также циклизация алкилкарбаматов, что позволяет вводить в положение 1 изохинолинового цикла карбонильную группу. Так, нагреванием этил(1-арилциклопентил)метилкарбаматов **10** ($R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OEt}; R^1R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$) в присутствии H_3PO_4 получены спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]оны-1 **11** ($Z = \text{O}$), которые, наряду с образующимися из них действием P_2S_5 тионами **11** ($Z = \text{S}$), проявляют гипוליпемическую активность [36, 37].



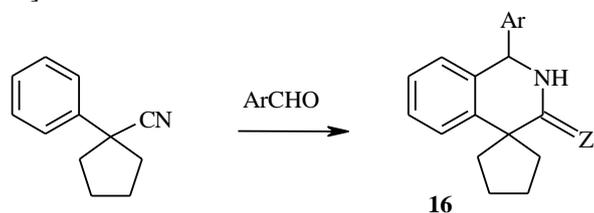
Кислотно-катализируемая циклоконденсация 1-фенилциклоалканкарбонилсоединений **12** с параформальдегидом демонстрирует расширение возможностей реакции Пикте–Шпенглера для получения спиро[изохинолин-4,1'-циклоалкан]-3-онов **13** ($n = 1, 2; R = \text{аминоалкил}$), нашедших применение в качестве препаратов для лечения психических и психосоматических заболеваний [38].



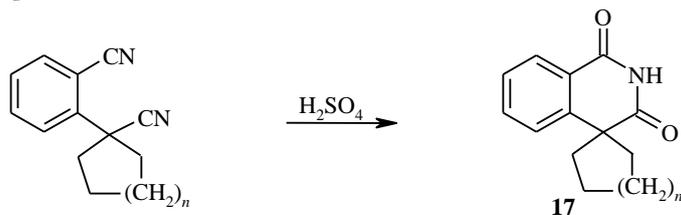
Как вариант синтеза по Пикте–Шпенглеру можно рассматривать циклоконденсацию тиоамидов **14** ($X = \text{CSNH}_2$) с (гетеро)ароматическими альдегидами под действием P_2O_5 в полифосфорной кислоте, приводящую к спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-3-тионам **15** ($Z = \text{S}$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, OMe ; $\text{R}^3 = \text{H}$, Me ; $\text{R}^4 = \text{H}$, Ar , 4-пиридил) [39]. В тех же условиях возможна циклизация нитрилов ($X = \text{CN}$), приводящая к спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-3-онам **15** ($Z = \text{O}$) [39, 40]. Последние могут быть также получены десульфуризацией тионов **15** ($Z = \text{S}$) действием SeO_2 или HCl , а соединения **15** ($Z = \text{O}$) под действием P_2S_5 либо последовательно PCl_5 и H_2S претерпевают превращение в тионы **15** ($Z = \text{S}$) [39]. Синтезированные таким образом спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]ы **15** и их структурные аналоги – изохинолин-3-(ти)оны с β -аминоэтильными заместителями в положении 4 – заявлены как антиаритмические агенты [39] и антиконвульсанты [40].



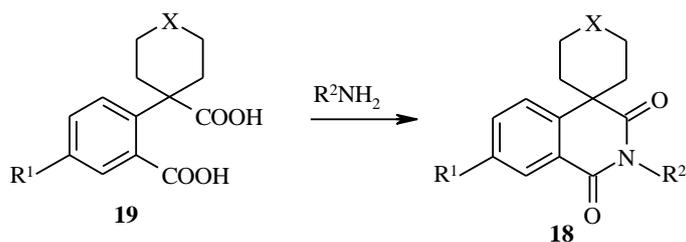
Получаемые в тех же условиях из 1-фенилциклопентанкарбонитрила и ароматических альдегидов спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]оны-3 **16** ($Z = \text{O}$), а также образующиеся из них при действии P_2S_5 соответствующие тионы **16** ($Z = \text{S}$) обладают антидиабетической и антихолестеремической активностью [41].



Гомофталевая кислота и ее производные широко используются в синтезе изохинолинов. Нашли применение в синтезе спироциклических изохинолинов и ее циклоалкилированные аналоги. Так, при обработке 1-(2-цианофенил)циклоалканкарбонитрилов 90% серной кислотой были получены спиро[изохинолин-4,1'-циклобутан]-, спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-, спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-1,3-дионы **17** ($n = 1-3$) с выходами 34, 46 и 58%, соответственно, использованные в качестве полупродуктов в синтезе кардиотонических и антигипертензивных препаратов [42].

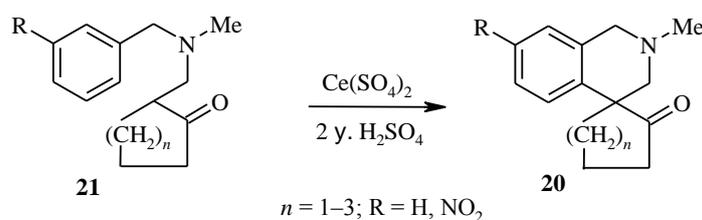


Спиро[изохиолин-4,1'-циклоалкан]-1,3-дионы **18** (X = связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Hal}, \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$) могут также быть получены аммонолизом соответствующих 1-(2-карбоксифенил)циклоалканкарбоновых кислот **19** ($\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{NO}_2$) [43]. Используя в качестве амино-компонента основание гидроксиламина, которое получают *in situ* из его гидрохлорида действием метилата натрия в метанольном растворе, синтезируют их N-гидроксипроизводные **18** (при X = связь; $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{OH}$; выход 82%) [44]. В тех же работах изучено поведение O-тозильных производных **18** ($\text{R}^2 = \text{OTs}$) в условиях перегруппировки Лоссена и спироциклических гомофталимидов **18** ($\text{R}^2 = \text{H}$) в условиях перегруппировки Гофмана, приводящих к соответствующим спироциклическим индолинонам и/или изоиндолинонам.

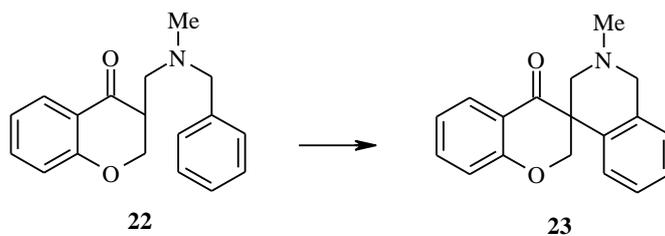


Ацетамиды **18** ($\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CONR}^3\text{R}^4$), получаемые N-алкилированием спироциклических гомофталимидов **18** ($\text{R}^2 = \text{H}$) N,N-диалкиламидами хлоруксусной кислоты в присутствии гидрида натрия, наряду с гомофталимидами **18** ($\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$), синтезируемыми циклоконденсацией дикарбоновых кислот **19** с ω -диалкиламиноалкиламинами, запатентованы в качестве препаратов для лечения психических расстройств [45, 46].

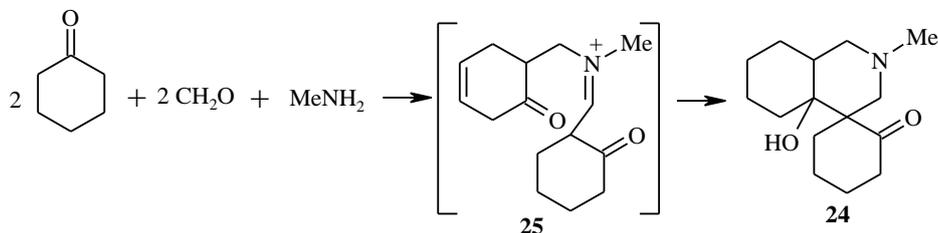
Предложен удобный подход к синтезу спироизохиолинов **20**, основанный на окислительной циклизации оснований Манниха **21** из циклоалканонов и вторичных бензиламинов при их нагревании в течение 5–6 ч (40°C) в системе $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 - 2\text{H}_2\text{SO}_4$ [47].



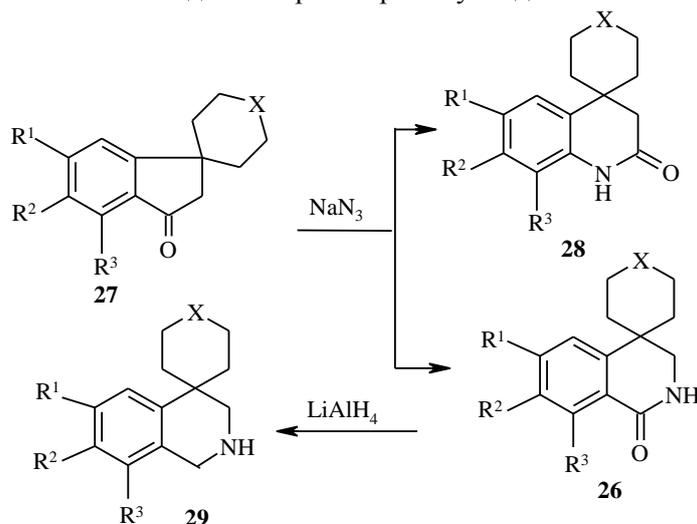
Основание Манниха **22** на основе 2,3-дигидрохромен-4-она в этих условиях циклизуется в спиро[изохиолин-4,3'(2H)-хромен]-4'-он **23** с выходом 27%.



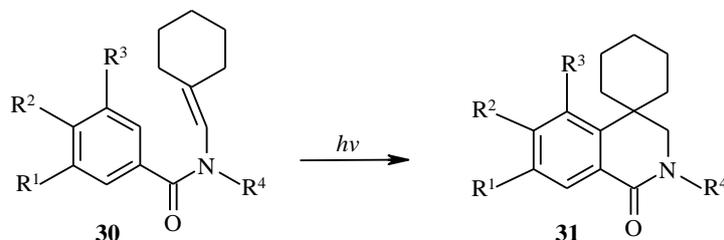
В работе [48] показано, что продукт конденсации метиламина, циклогексана и формальдегида, взятых в молярном соотношении 1 : 2 : 2, имеет спироциклическое строение 4*a*-гидроксидекагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-2'-она **24**, а не основания Манниха **25**, как считалось ранее.



Спироциклические изохинолин-1-оны **26** (X = –CH₂–, –CH(OH)–, –NMe–; R¹–R³ = H, OMe, низшие Alk, Hal) могут быть получены через перегруппировку Шмидта соответствующих спироинданонов **27** [49–54]. Однако, этот метод их синтеза вряд ли может претендовать на препаративность, поскольку всегда имеет место альтернативное направление перегруппировки, приводящее к 4-спирохинолин-2-онам **28**. В работе [50] специально исследован вопрос о влиянии заместителей в бензольном кольце спироциклического индана на соотношение изомерных продуктов перегруппировки. Тем не менее, данный метод позволяет синтезировать 4-спироизохинолин-1-оны с таким замещением в ароматическом ядре, которое невозможно при упоминавшейся выше циклизации по Бишлеру–Напиральскому алкилкарбаматов [36, 37]. Это обстоятельство приобретает особое значение в связи с тем, что продукты гидридного восстановления лактамной группы – тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]ы **29** (X = –CH₂–; R¹=OH, OMe; R² = R³ = H) – представляют интерес как ингибиторы холинэстеразы [52], а для спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]ов **29** (X = –N(COY)–; COY = дипептидные остатки со свободной либо алкилированной низшими алкилами концевой аминогруппой; R¹–R³ = H, низшие Alk, Hal) показана способность промотировать освобождение гормона роста у людей и животных [53, 54].

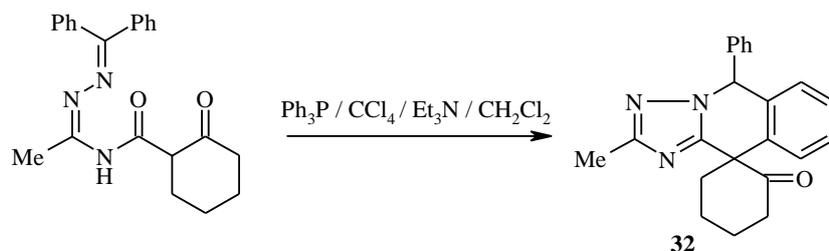


Описаны также фотохимические методы синтеза спироизохинолинов. Так, енамиды **30** (получаемые с выходами 50–98% конденсацией циклогексанкарбальдегида с ароилхлоридами и первичными аминами) при облучении их растворов в циклогексане или метаноле ртутной лампой в течение 6 ч превращаются в спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-1-оны **31** ($R^1 - R^3 = \text{H, OMe}$; $R^1, R^2 = -\text{OCH}_2\text{O}-$, $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{CH}_2\text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{OMe-4, CHMePh, CHPh}_2$) с выходами 55–96% [55, 56].

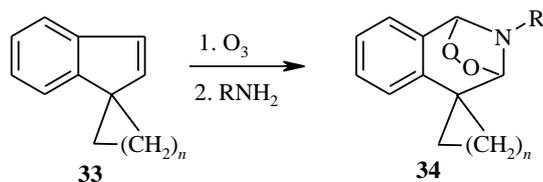


Недавно этот подход был применен для синтеза 2-бензилспиро[изохинолин-4,1'-циклоалкан]-1,2'-дионов, 2-метилспиро[изохинолин-4,1'-циклогекс-3-ен]-1-она и, на основе последнего, 2-метилспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-3'- и -2'-олов как структурных аналогов алкалоидов ликорамина и уже упоминавшегося выше галантамина [57].

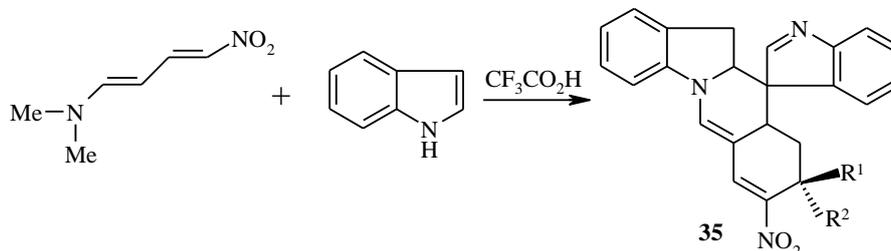
В литературе приведены немногочисленные примеры синтеза производных спироциклических систем, в которых фрагмент 4-спироизохинолина входит в состав более сложных конденсированных или мостиковых систем. Так, описано образование спиро[1,2,4-триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10,1'-циклогексан]-2'-она **32** с выходом 9% в условиях реакции Аппеля в результате длительного нагревания *N'*-(дифенилметил)-*N*-[(2-оксциклогексил)карбонил]этангидразонамида в смеси $(\text{Ph})_3\text{P}$, CCl_4 , NEt_3 , CH_2Cl_2 [58]. В той же работе обсуждается механизм указанного превращения.



Низкотемпературный ($-70\text{ }^\circ\text{C}$) озонлиз спироинденов **33** ($R = \text{Bu, Ph, CH}_2\text{Ph, циклогексил}$) в присутствии первичных аминов сопровождается рециклизацией, приводящей в итоге к спирамам **34** ($n = 1, 3$) с выходами 78–89% [59].

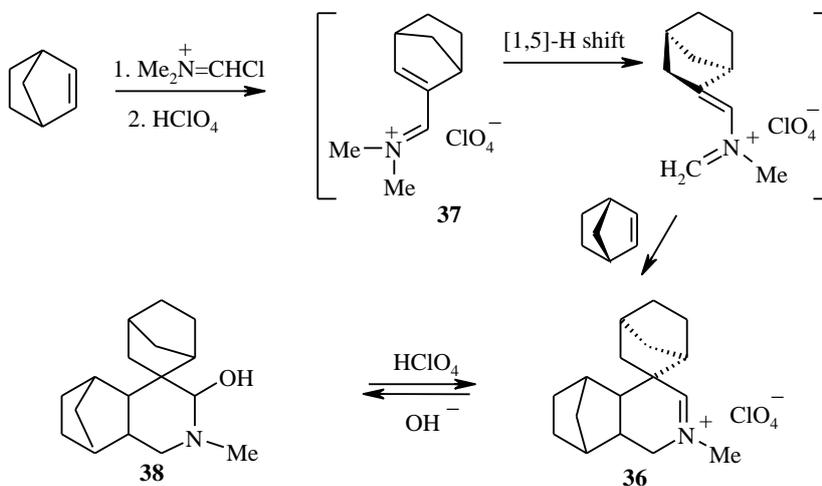


Конденсация нитродиенамина с индолом в трифторуксусной кислоте приводит к стереоизомерным продуктам, имеющим строение спиро-[индол-2',11-индоло[1,2-*b*]изохинолин]ов **35** ($R^1, R^2 = H, CH_2NO_2$) с общим выходом 75% [60].



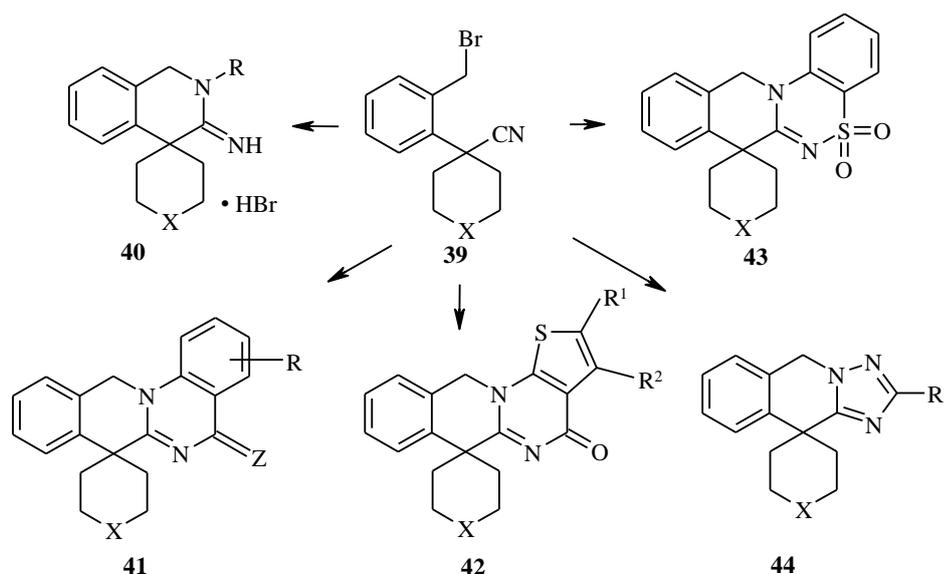
Нетривиальный случай образования мостиковой системы **36**, содержащей в качестве структурного фрагмента ядро спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]а, описан в работе [61]. Показано, что норборнен в условиях формилирования по Вильсмайеру (комплекс ДМФА – $POCl_3$ с последующей обработкой $HClO_4$) превращается в перхлорат спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'(1H')-[5,8]метаноизохинолин]ия **36** за счет [1,5]-H-переноса в первоначально образующейся иммониевой соли **37** и реакции Дильса-Альдера возникающей при этом соли в качестве диена с избытком норборнена.

Строение перхлората **36** подтверждено рентгеноструктурным исследованием. При действии водной щелочи он обратимо превращается в нестабильный аддукт **38**, охарактеризованный данными ИК и масс-спектров высокого разрешения (химическая ионизация).



К сожалению, аналогичный синтез соли октагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-2-ия не удастся реализовать, поскольку циклогексен в указанных условиях ведет себя неоднозначно, но при действии комплекса N-формилморфолин — $POCl_3$ подвергается формилированию с образованием с умеренным выходом 1-циклогексен-1-карбальдегида подобно прочим неактивированным олефинам. С другой стороны, эта формилирующая система по отношению к норборнену оказалась неэффективной.

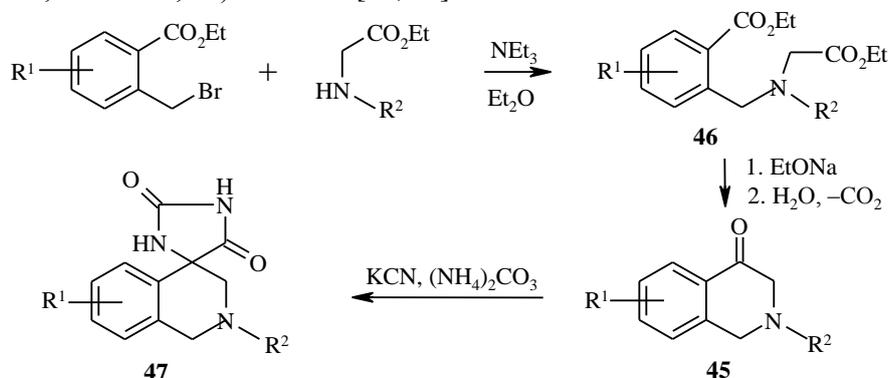
Недавно [62, 63] предложен новый удобный подход к синтезу 4-спироизохинолинов, основанный на взаимодействии α,α -циклоалкилированных *o*-бромметилфенилацетонитрилов **39** с первичными аминами. Он позволяет получать спиро[изохинолин-4,4'-тетрагидропиран]-3-имины **40** ($X = O$) и спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-имины **40** ($X = \text{связь}$) с варьируемым в широких пределах заместителем R (Alk, Ar, (гет)аралкил) в положении 2 изохинолинового фрагмента (выходы 40–93%).



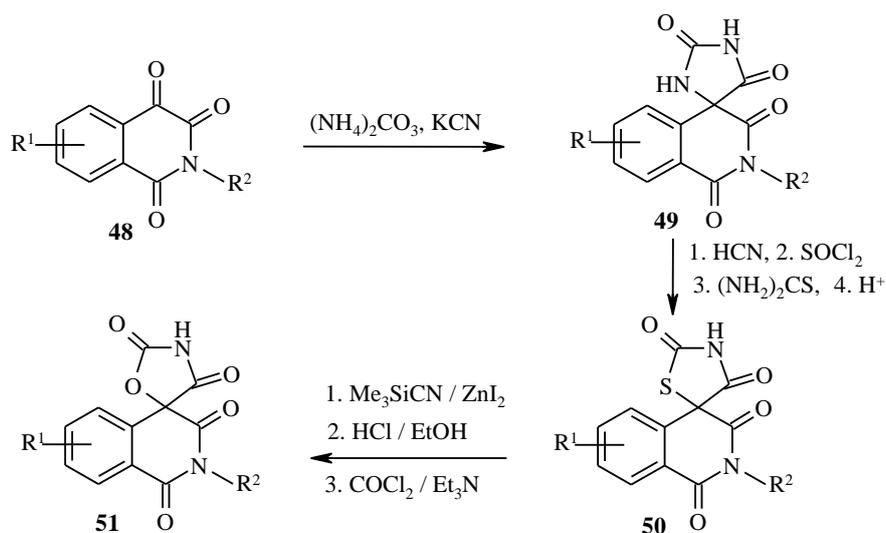
Перспективность этого подхода заключается в открывающейся возможности синтеза конденсированных систем, содержащих 4-спироизохинолиновый цикл, при использовании бифункциональных аминов. Так, в результате конденсации бромнитрилов **39** с (не)замещенными антралиновыми кислотами (или их эфирами) и антралилонитрилом получены, соответственно, спироциклические изохино[2,3-*a*]хиназолин-3-оны **41** ($X = -O-$, связь; $Z = O$; $R = H, 1-3-Hal, 3-Me$) и -3-имины **41** ($X = -O-$, связь; $Z = NH$; $R = H$) с выходами 50–90%, а с эфирами 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот — 4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолины **42** ($X = -O-$, связь; $R^1 = Alk$; $R^2 = H, Alk$; $R^1R^2 = -(CH_2)_n-$; $n = 3, 4$) с выходами 55–94% [63, 64]. Аналогичная конденсация с *o*-аминобензолсульфамидом с выходами 80–90% приводит к спироциклическим бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолинам **43** ($X = -O-$, связь) [65]. Взаимодействием бромнитрилов с гидразином и гидразидами карбоновых кислот получены 2-(ацил)амино-4-спироизохинолины, которые превращены в спироциклические [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолины **44** ($X = -O-$, связь; $R = H, Me, Ar$) (при $R = Ar$ выходы 52–77%) [66].

2. Методы синтеза 4-спироизохинолинов на основе изохинолиновых интермедиатов

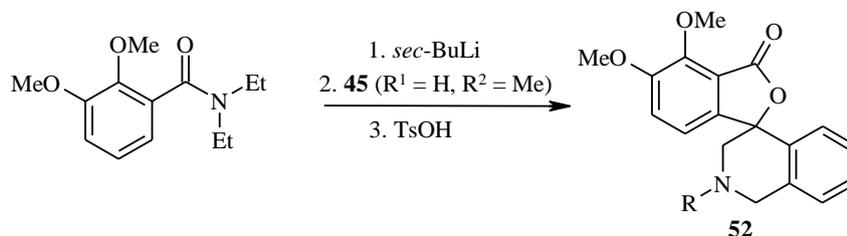
Рассмотренные ниже пути получения 4-спироизохинолинов основаны на использовании производных изохинолина, в которых положение 4 соответствующим образом функционально подготовлено для спиро-сочленения с различными карбо- и гетероциклами. Подобного рода предпосылки созданы, в частности, в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолонах-4 **45**, получаемых циклизацией по Дикману этиловых эфиров N-замещенных N-(2-этоксикарбонил)бензилглицинов **46** с последующим гидролизом и декарбосилированием промежуточно образующихся кетоэфиров. Циклоконденсация соединений **45** с карбонатом аммония и цианидом калия обеспечивает формирование спиро-сочлененного гидантоинового цикла и образование спиранов **47** ($R^1 = \text{H, OH, OMe, Hal}$; $R^2 = \text{H, алкил, фенил-алкил, алканойл, Ts}$) по схеме [67, 68]:



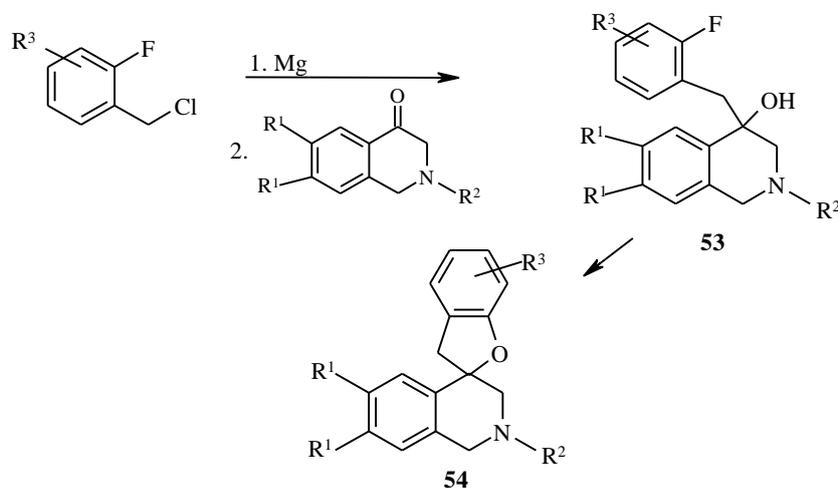
Аналогичное превращение изохинолин-1,3,4-трионов **48** ($R^1 = \text{H, Alk, OAlk, Hal, CF}_3, \text{NO}_2, \text{Ar, OAr}$ и др.; $R^2 = \text{H, Alk, Ar, (гет)аралкил}$ и др.) привело к соответствующим спироциклическим гидантоинам **49** [69]. Последовательная цепь трансформаций гидантоинового цикла соединений **49** позволила синтезировать производные спиро[изохинолин-4,5'-тиазол]-1,2',3,4'-тетронов **50** и спиро[изохинолин-4,5'-оксазол]-1,2',3,4'-тетронов **51**.



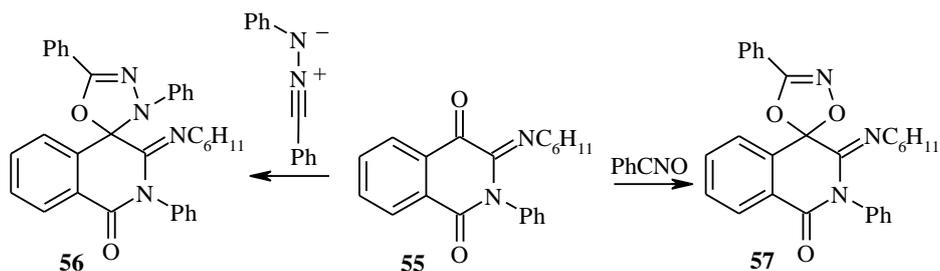
Получаемое из 2,3-диметокси-N,N'-диэтилбензамида действием *втор-*бутиллития (эфир, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) литиевое производное в результате конденсации с изохинолоном **45** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$) и последующей лактонизации промежуточно образующейся гидроксикислоты (нагреванием в присутствии TsOH) превращается в спиро[изобензофуран-1,4'-изохинолин] **52** ($R = \text{Me}$) с выходом 63% [70].



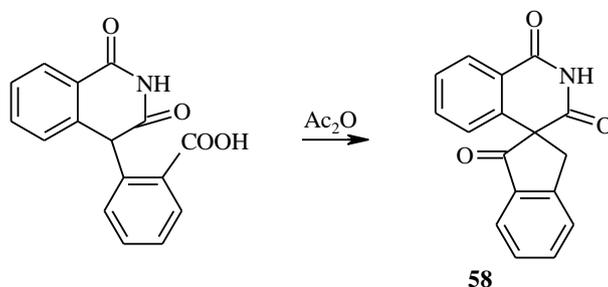
Близким описанному выше путем 4-(2-фторбензил)тетрагидроизохинолинолы-4 **53** (получаемые в условиях реакции Гриньяра взаимодействием магниевых производных *o*-фторбензилхлоридов с 2-бензил- и 6,7-диметокси-2-бензил-2,3-дигидро-4(1H)-изохинолонами) за счет внутримолекулярного нуклеофильного арилирования под действием гидроксида натрия превращены в тетрагидроспиро[бензофуран-2,4'-изохинолин]ы **54** ($R^1 = \text{H}$, OMe; $R^2 = \text{Bn}$; $R^3 = \text{H}$, Hal) [71]. Эти соединения, а также синтезированный на их основе обширный ряд N(2')-замещенных производных **54** ($R^2 = \text{алкил}$, алкенил, алкинил, алканоил, ароил) запатентованы в качестве антиконвульсантов, диуретиков и антигипертензивных средств [72].



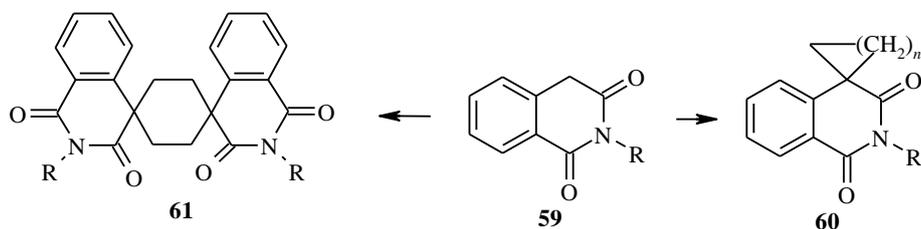
Показана способность 3-(циклогексилимино)- λ -фенилизохинолин-1,4-диона **55** вступать в реакции диполярного [2+3]-присоединения по 4-карбонильной группе с N-фенилбензонитрилимином и бензонитрилоксидом в присутствии триэтиламина, приводящие соответственно к сочлененным с фрагментами 1,3,4-оксадиазола и 1,4,2-диоксазола 4-спироизохинолинам **56** (выход 82%) и **57** (выход 62%) [73].



Из всех методов синтеза 4-спироизохинолинов наибольшим числом примеров представлены такие, в которых прямо или опосредовано использованы СН-кислотные свойства соответствующим образом активированных изохинолинов. Не случайно, первым упоминанием о синтезе 4-спироциклических изохинолинов является внутримолекулярное ацилирование под действием уксусного ангидрида в 3-(*o*-карбоксибензил)гомофталимиде, приводящее к спиро[изохинолин-4,2'-индан]-1,1',3(2H)-триону **58** [74].



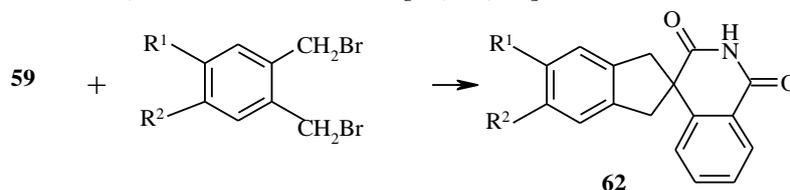
Весьма широко используются в синтезе 4-спироизохинолинов сам гомотфталимид (изохинолин-1,3(2H,4H)-дион) **59** (R = H) и его N-замещенные производные, благодаря доступности и высокой СН-кислотности группы C₍₄₎H₂. В простейших случаях гомотфталимиды **59** подвергают циклоалкилированию α,ω-дигалогеналканами, длина полиметиленовой цепи которых определяет величину образующегося спиросочлененного цикла. Так, длительное перемешивание (18–48 ч) при комнатной температуре под избыточным давлением азота смеси гомотфталимида **59** (R = H, Me или Ph) и 1-бром-2-хлорэтана в среде безводного ДМФА в присутствии K₂CO₃ или NaNH приводит к спиро[изохинолин-4,1'-циклопропан]-1,3-дионам **60** (n = 1) с выходами 50–79% [75].



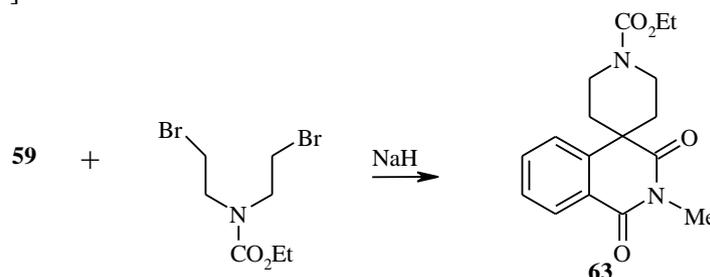
Циклоалкилирование гомотфталимида 1,4-диидобутаном, осуществленное нагреванием этих реагентов в ДМФА в присутствии поташа, приводит с выходом 50% к спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-1,3-(2H,4H)-диону **60** (n = 3, R = H), проявляющему противовоспалительную и

нейролептическую активность [76]. Наряду с этим соединением, циклоконденсацией гомофталимидов ($R = H, Me, Ph$) с 1,4-дибромбутаном и 1,5-дибромпентаном получены соответствующие N -(не)замещенные спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан- и -4,1'-циклогексан]-1,3(2H,4H)-дионы **60** ($n = 3, 4$; $R = H, Me, Ph$), [77–79]. Впрочем, использованные условия циклоалкилирования (нагревание в течение 0.5 ч системы гомофталимид–спиртовой KOH –бензол–дибромалкан) обеспечивают лишь невысокие выходы (17–37%) спиранов **60**. В работе [80] изучено циклоалкилирование N -бензилгомофталимида **59** ($R = Bn$) α, ω -дибромалканами в спиртовом растворе $NaOH$. Максимальный выход (72%) спироциклического продукта **60** ($n = 3, R = Bn$) достигается при использовании 1,4-дибромбутана. В тех же условиях из 1,5-дибромпентана соответствующий дион **60** ($n = 4, R = Bn$) получается с выходом 42%, из 1,3-дибромпропана ожидаемая спироциклобутановая система вообще не образуется, а в случае 1,2-дибромэтана продукт **60** ($n = 1$) получается с выходом 13%. Взаимодействие гомофталимидов **59** с двукратным количеством 1,2-дибромэтана (безводный спирт, Et_3N) приводит к диспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан-4',4''-изохинолин]ам **61** [78, 79].

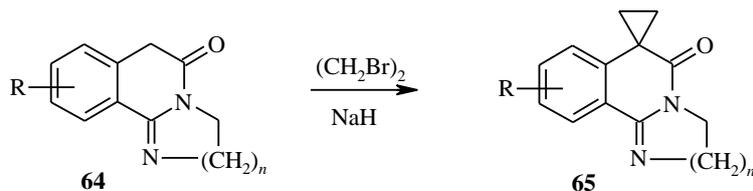
Использование для циклоалкилирования гомофталимидов **59** ($R = H, Me, Ph$) 1,2-бис(бромметил)бензола и 2,3-бис(бромметил)нафталина позволяет синтезировать более сложные спирановые системы – спиро[изохинолин-4,2'-индан]-1,3-дионы **62** ($R = H, Me, Ph$; $R^1 = R^2 = H$) и спиро[бензо[*f*]индан-2,4'-изохинолин]-1',3'-дионы **62** ($R = H, Me, Ph$; $R^1R^2 = -(CH=CH)_2-$), соответственно, с выходами 50–60% [77, 79, 81].



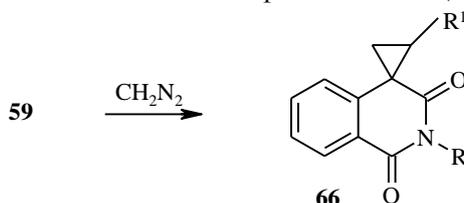
Спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-1,3-дион **63** получен в результате реакции гомофталимида **59** ($R = Me$) с этилбис(2-бромэтил)карбаматом в среде безводного ДМФА в присутствии гидроксида натрия в качестве основания [82].



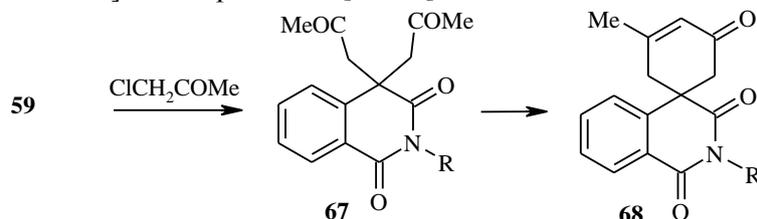
Циклоалкилирование дибромэтаном применялось также по отношению к конденсированным аналогам гомофталимида **64** для синтеза спироциклопропанов **65** ($R = H, Hal, алкил$; $n = 1-3$), проявляющих антиастматическую и бронхолитическую активность [83]. В частности, при обработке имидазоизохинолина **64** ($n = 1$) дибромэтаном в присутствии гидроксида натрия, образуется спиро[циклопропан-1',6-имидазо[2,1-*a*]-изохинолин] **65** ($R = H, n = 1$) с низким выходом.



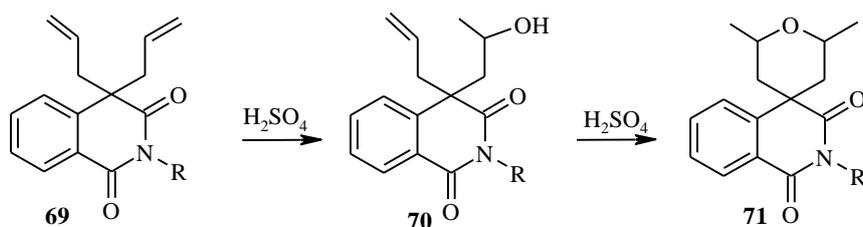
В связи с построением спиросочлененного циклопропанового ядра, следует также отметить неожиданное направление реакции *N*-метилгомофталимида **59** ($R = \text{Me}$) с диазометаном в эфирном растворе, приводящее к смеси 2-метил- и 2,2'-диметилспиро[изохинолин-4,1'-циклопропан]-1,3-дионов **66** ($R = \text{Me}$, $R^1 = \text{H}$, Me) и соединения состава $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ неустановленного строения [84]. Следовые количества 2-диметиламинопроизводных **66** ($R = \text{NMe}_2$) обнаружены также при взаимодействии с диазометаном 2-аминогофталимида **59** ($R = \text{NH}_2$) [85].



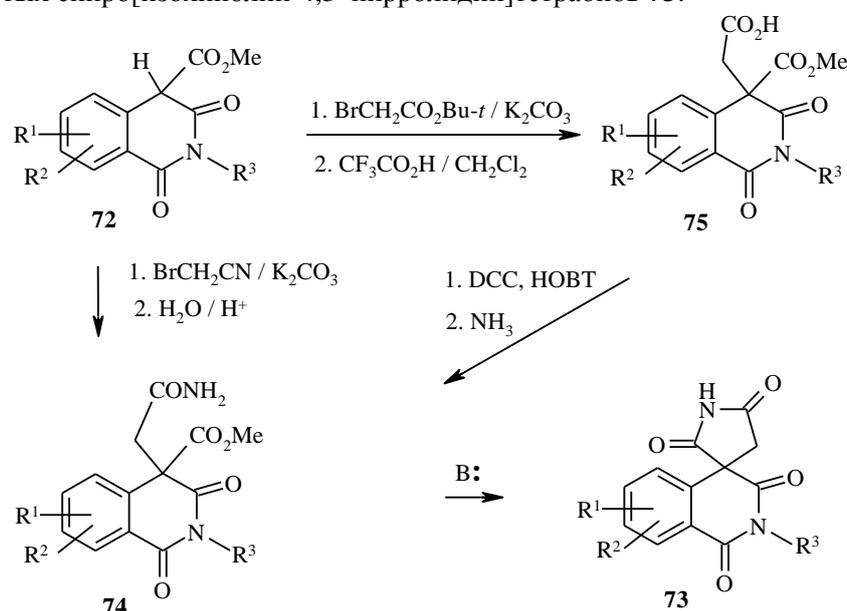
Еще одна группа синтезов спиросочлененных соединений на основе гомоталимидов предполагает введение в положение 4 последних таких группировок, внутримолекулярная циклоконденсация которых стандартными приемами обеспечивает образование разнообразных спиросочлененных ядер. Так, диацетонилгомоталимиды **67**, получаемые алкилированием гомоталимидов **59** ($R = \text{H}$, Me , Ph) избытком хлорацетона в спиртовой среде в присутствии Et_3N , под действием *n*-толуолсульфокислоты в кипящем ксилоле циклизуются в соответствующие спиро[изохинолин-4,1'-циклогекс-4'-ен]-1,3,3'-трионы **68** [78, 79].



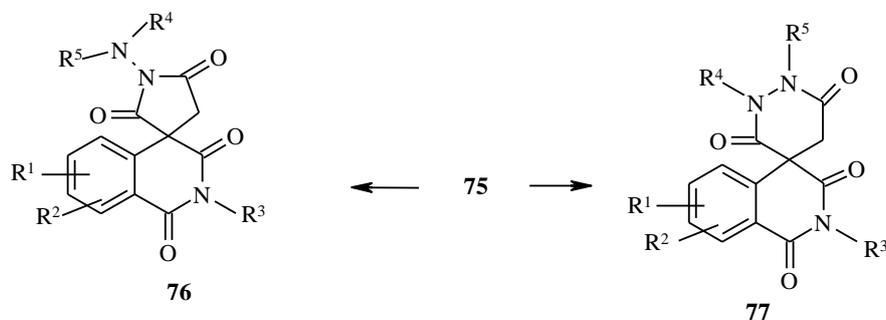
Синтезированные из гомоталимидов **59** 4,4-диаллилпроизводные **69** ($R = \text{H}$, Me) в результате гидратации под действием серной кислоты в течение 1 ч превращаются в 4-аллил-4-(2-гидроксипропил)гомоталимиды **70**. Увеличение времени реакции до 90 ч позволяет получить 2,6-диметил-2,3,5,6-тетрагидроspиро[изохинолин-4,4'-4H-пиран]-1,3-дионы **71** с выходами до 70% [86–88].



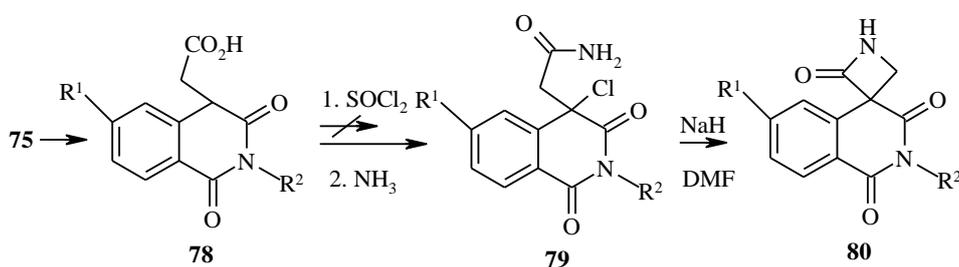
В последнее десятилетие активно разрабатывались методы синтеза 4-спироизохинолинов на основе метиловых эфиров Ar-(не)замещенных гомотфалимид-4-карбоновых кислот **72** (здесь и далее в структурах **73–77** $n = 1–6$, $R^1, R^2 = H, Hal, CF_3, NO_2, Alk, Ar, OAlk, OAr, R^3 = H, Alk, Ar$, ацил, алкоксикарбонил, $(CH_2)_nCO_2H$, дигалобензил, дигалоаралкил, бензотиазолилметил), получаемых в 4 стадии исходя из *o*-галогенбензойных кислот [69, 89–98]. В синтезе спиро[изохинолин-4,3'-пирролидин]тетраонов **73** ключевые интермедиаты – амиды 4-карбокси-4-изохинолинукусных кислот **74** – получают алкилированием эфиров **72** бромацетонитрилом или *трет*-бутилбромацетатом с последующими стандартными превращениями, представленными на схеме [69, 89–94]. Циклизацию амидов **74** в спироциклические сукцинимиды **73** осуществляют действием сильных оснований, таких как гидрид натрия в ДМФА или гексаметилдисилиламид лития в ТГФ. В патенте [69] описан также способ получения оптически чистых спиро[изохинолин-4,3'-пирролидин]тетраонов **73**.



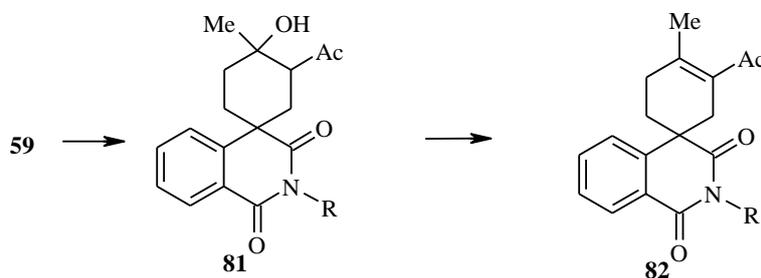
Аминированием кислот **75** (не)замещенными гидразинами получают соответствующие гидразиды, циклизация которых под действием указанных выше оснований приводит, в зависимости от характера замещения в гидразиде, к спиросочлененным 1-аминапирролидинам **76** ($R^4, R^5 = H, Alk, Ar$, аралкил, алканоил, арил- и алкилсульфокси и др.) [95–98] или к пиридазинам **77** ($R^4, R^5 = H, Alk, Ar$, аралкил и др.) [99, 100].



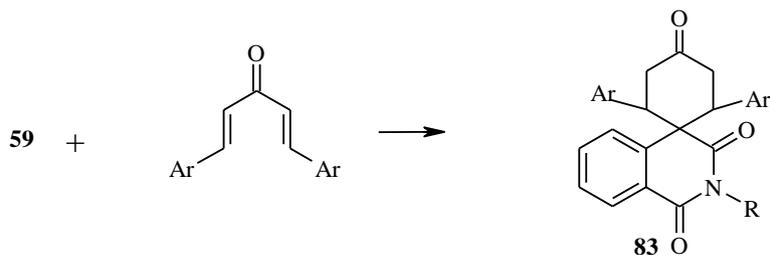
На основе 4-метоксикарбонил-4-изохинолинилуксусных кислот **75** осуществляют также построение спиросочлененного азетидинового цикла. Гидролиз сложноэфирной группы в этих соединениях сопровождается 4-декарбоксилированием промежуточных дикарбоновых кислот. Образующиеся при этом 4-изохинолинилуксусные кислоты **78** ($R^1 = \text{H, Hal}$, $R^2 = \text{Alk}$, дигалогензамещенный Vn) в результате последовательной обработки хлористым тионилом и аммиаком превращаются в соответствующие 4-хлор-4-изохинолинилацетамиды **79**, циклизация которых под действием гидрида натрия в ДМФА приводит к спиро[изохинолин-4,2'-азетидин]ам **80** [100–102]. Убедительным свидетельством спиростроения этих соединений может служить магнитная неэквивалентность протонов метиленовой группы азетидинового цикла, причем *gem*-KCCB увеличивается на 2 Гц по сравнению с исходным ацетамидом **79**.



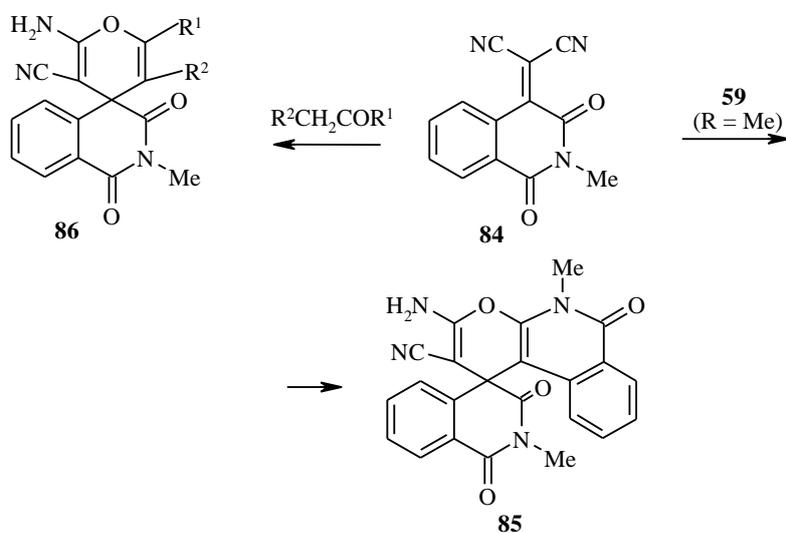
Дополнительные возможности в синтезе спироизохинолинов открывает использование реакции Михаэля с участием гомофталимидов, которые могут выступать в роли доноров или акцепторов (в виде продуктов их конденсации с карбонильными соединениями). В первом случае исходят из 4-незамещенных гомофталимидов **59** ($R = \text{H, Me, Ph}$) и винилкетонов либо их синтетических эквивалентов. Так, реакция указанных имидов **59** с двукратным избытком метиоида 4-диэтиламинобутанона-2 под действием спиртового раствора KOH не останавливается на стадии соответствующих дикетонов, а приводит к 4'-гидрокси-4'-метил-3'-ацетилспиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-1,3-дионам **81** с выходами 53–66%. Дегидратация последних под действием *n*-толуолсульфокислоты позволяет получать соответствующие спироциклические циклогексены **82** [78].



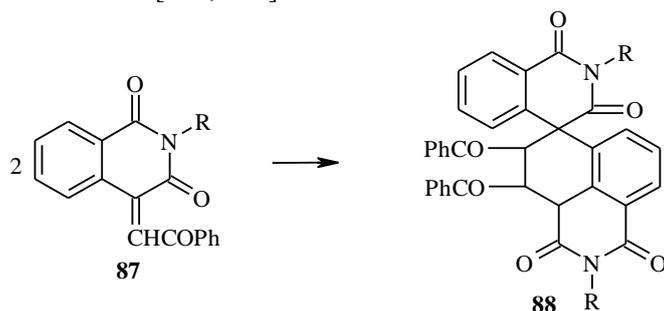
Двойное циклоприсоединение по Михаэлю диарилиденовых производных ацетона ($\text{Ar} = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$) к гомофталимидам **59** ($R = \text{H, Me, Ph, Vn}$) приводит к соответствующим спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-1,3,4'-трионам **83** [103]:



Из 4-дицианометиленгофталимида **84** и соединения **59** ($R = \text{Me}$) с количественным выходом получен конденсированный спираи **85** [104]. В той же работе в результате нуклеофильного присоединения по Михаэлю к динитрилу **84** метиленактивных карбонильных соединений синтезированы енаминонитрилы **86** ($R^1 = \text{Me, Ph, CO}_2\text{Me}$; $R^2 = \text{H, COMe, CO}_2\text{Et}$) спиро[изохинолин-4,4'-пиран]ового ряда.

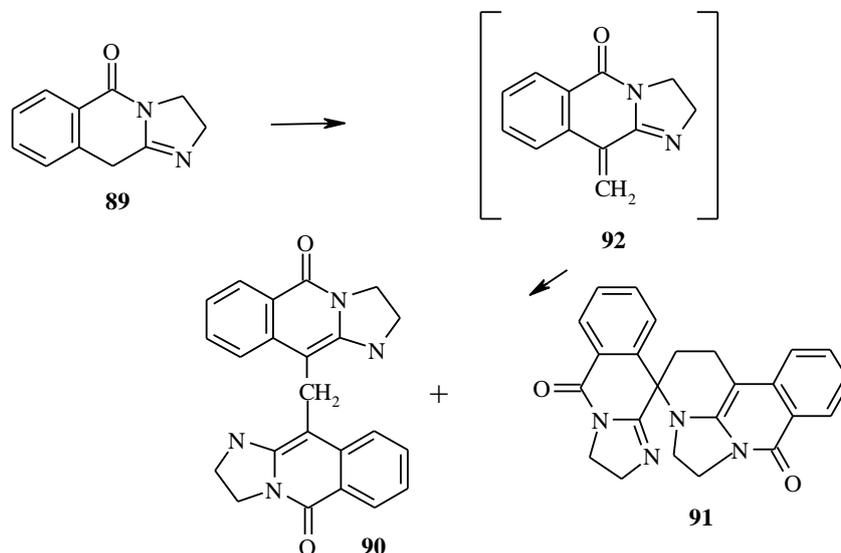


4-Фенацилиденгофталимиды **87** ($R = \text{H, Me}$) в результате выдерживания в течение 5 мин при 215 °С либо кипячения в течение 1–5 ч в уксусной кислоте димеризуются в пентациклические спираи **88** ($R = \text{H, Me}$) с высокими выходами [105, 106].

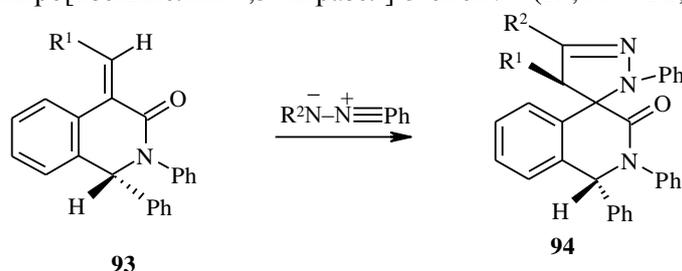


Некоторая аналогия с этим превращением наблюдается в работе [107], посвященной исследованию енаминных свойств 2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]-изохинолин-5(1H)-она **89** в ряду прочих трициклических енаминов 1(2H)-изохинолонового ряда. Так, в условиях реакции Манниха (система диоксан–формалин–морфолин) из соединения **89** в соизмеримых количествах были получены бис(имидазоизохинолил)метан **90** и, весьма неожиданно,

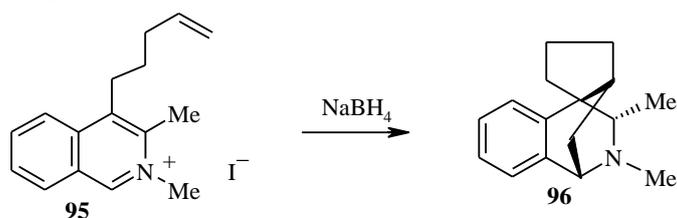
данно, спиро[бенз[с]имидазо[1,2,3-*ij*][1,8]нафтиридин-3,10'-имидазо[1,2-*b*]-изохинолин] **91**. Образование последнего рассматривается как результат [2+4]-присоединения, в котором в роли диенофила и азидиена участвуют две молекулы промежуточно образующегося метилиденового производного **92**.



Подобно упоминавшимся выше производным 4-изохинолона **55**, 4-арилиденные производные 1,2-дифенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-она **93** способны вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диарилнитрилиминами, для которой характерна высокая региоселективность. Образующиеся при этом продукты имеют строение спиро[изохинолин-4,3'-пиразол]-3-онов **94** ($R^1, R^2 = \text{Ph, Ar}$) [108].



Следует также отметить интересное превращение иодида 2,3-диметил-4-(4-пентенил)изохинолиния **95** под действием боргидрида натрия, в результате которого образование метиленового мостика сопровождается спиросочлением изохинолинового и циклопентанового фрагментов. При этом с выходом 89% образуется рацемат 1,2,3,4-тетрагидро-2,3-диметил-1,2'-метаноспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]а **96** [109].



3. Биологические свойства 4-спироизохинолинов

Биологическое тестирование 4-спироизохинолинов показало широкий спектр их активности, в котором доминирует угнетающее действие как на периферические, так и на центральные отделы нервной системы. Ниже сведения об активности будут рассмотрены в соответствии с характером действия рассматриваемых соединений.

Депрессанты ЦНС. Обширная группа 4-спироизохинолинов оказывает угнетающее действие на ЦНС. Гипнотические свойства описаны у спиро[изохинолин-4,1-циклопентан]ов **9** ($X = \text{связь}$; $R^1 = \text{OAlk}$; $R^2 = R^4 = \text{H}$; $R^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3,4}$) [26]. Интересно отметить, что аллил(2-гидроксипропил)гомофталимид **70** обладает выраженной гипнотической активностью, тогда как его спироциклизация, наряду с понижением токсичности, приводит к изменению характера действия: спиро[изохинолин-4(1H)4'-4(Н)-пиран] **71** ($R = \text{H}$) проявляет седативную активность [86–88]. Для дионов **71** ($R = \text{H}, \text{Me}$) были определены дозы, в которых они проявляют седативное, но не снотворное действие [86–88, 110]. Показано, что те же соединения обладают также депрессантными свойствами, причем введение заместителей к атому азота ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2, \text{All}$) повышает как биологическую активность, так и токсичность [111]. Тесты на животных показали противосудорожное действие соединений типа **9** ($X = \text{связь}, -(\text{CH}_2)-, -\text{O}-$; $R^1 = R^2 = \text{OMe}$; $R^3, R^4 = \text{H}, \text{Me}$) [29], **15** ($Z = \text{O}$; $R^1, R^2 = \text{H}, \text{OMe}$; $R^3 = \text{Me}$; $R^4 = \text{H}, \text{Ar}$) [40], **54** ($R^1 = R^3 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$, алкил, алкенил и др.) [72]. Как потенциальные антипаркинсонические средства (центральные холинолитики) проявили себя тетрагидроспиро[изохинолин-4,4'-пиран]ы **2** ($X = -\text{O}-$; $R = \text{Ar}$) [112] и спиро[изохинолин-4,1'-циклогексан]-4'-олы **2** ($X = -\text{CH}(\text{OH})-$; $R = \text{H}, \text{Me}$) [113], а также (как агонисты дофаминовых рецепторов) спиро[изобензофуран-1,4'-изохинолин]ы **52** ($R = \text{H}, \text{Me}$) [70]. По результатам ряда тестов спиро-3,4-дигидроизохинолины **8** ($X = \text{связь}, -\text{O}-$; $R^1 = R^2 = \text{OMe}$; $R^3 = \text{аралкил}$; $R^4 = \text{H}$) были классифицированы как потенциальные нейролептики [25].

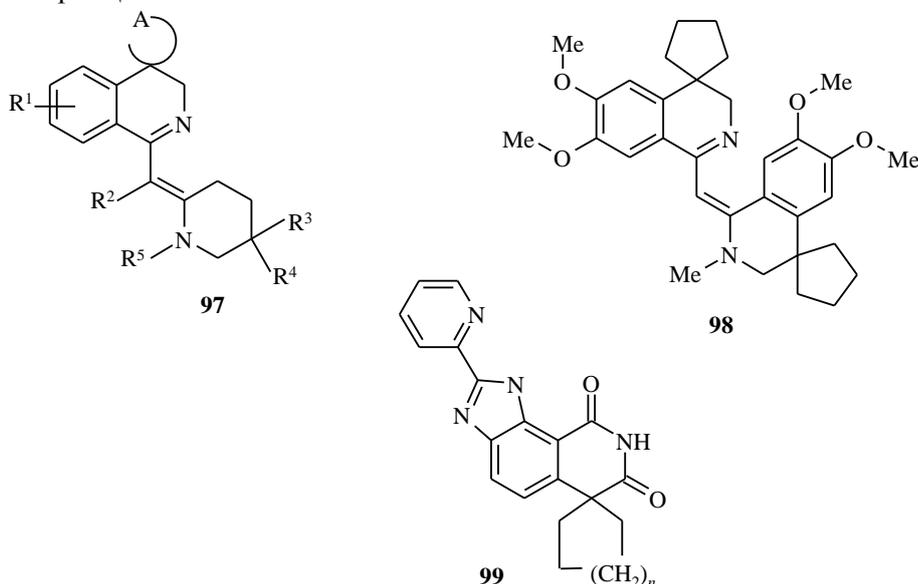
Свойство угнетать психомоторную активность описано для спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-1,3(2H,4H)-диона **60** ($n = 3, R = \text{H}$) [76]. На основании анализа результатов тестирования 4-спироизохинолинов **2** ($X = \text{связь}, -\text{O}-$; $R = \omega\text{-амино- и } \omega\text{-}(диалкиламино)алкил$) сделан вывод о том, что введение спирочлененных с системой изохинолина циклов усиливает угнетающее действие на нервную систему [114].

Как антидепрессанты, но без уточнения типа действия, описаны спироциклические гомотфталимиды **18** ($X = \text{связь}, -\text{CH}_2-$; $R = -(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{R}^3, -\text{CH}_2\text{CONR}^2\text{R}^3$; $n = 1-3, \text{NR}^2\text{R}^3 = \text{диметиламино}, 4\text{-метилпиперазино}$) [46], а в качестве антидепрессантов-тиmozректиков предложены 4-спироизохинолин-1-оны **26** ($X = -\text{CH}_2-, -\text{CH}(\text{OH})-$; $R^1 = \text{OMe}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}, \text{Me}$) [51, 52].

Среди 4-спироизохинолинов выявлены также соединения, обладающие анальгетическим действием по опиоидному типу [25, 115, 116]. Противовоспалительная активность характерна для спироизохинолинов **60** ($n = 3,$

R = H) [76] и **9** (X = связь, -O-; R¹ = R² = OMe; R³ = H, Me; R⁴ = Me) [29]. На фирме Merck подробно изучались производные спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]а, которые модулируют хемокиновую рецепторную активность и хорошо проявляют себя против ВИЧ-инфекций и некоторых форм СПИДа [117–119]. Спиро[изохинолин-4,1'-циклоалкан]ы структуры **97**, содержащие в положении 1 2-пиперидинилиденметильные заместители (A = алицикл; R¹ = Hal, OH, Alk, Ar, R² = H, Alk, OAlk, Ph; R³, R⁴ = H, Alk; R⁵ = H, Alk, CH₂OH), а также бисспироциклическое соединение **98** на основании результатов биохимических тестов ингибирования предварительно стимулированных ионных каналов предложены в качестве противовоспалительных препаратов [120, 121].

Стимуляторы ЦНС. Производные лишь трех спироизохинолиновых систем – спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]а [45, 46, 122], спиро[изохинолин-4,4'-пиран]а [122] и спиро[изохинолин-4,4'-циклогексана] [45, 46] проявили себя в тестах по антагонизму действия резерпина как стимуляторы ЦНС.



A = алицикл, R = Hal, OH, Alk, Ar; R² = H, Alk, OAlk, Ph; R³, R⁴ = H, Alk;
R⁵ = H, Alk, CH₂OH

Действие на периферическую нервную систему характерно для большого числа спироизохинолинов.

Значительное внимание уделялось выявлению влияния на эфферентную иннервацию: наряду с констатацией слабого адрено- и холинолитического действия для спиротетрагидроизохинолинов **2** (X = -O-, -CH(OH)-; R = H) [10, 13] и **9** (X = -(CH₂)-; R¹ = R² = OMe; R³ = арил, аралкил; R⁴ = H) [31] зафиксирован четкий спазмолитический эффект для соединений **9** (X = связь; R¹ = R² = R⁴ = H; R³ = Ar [27]; X = связь, -(CH₂)-, -O-; R³, R⁴ = H, Me; R¹ = R² = OMe) [29] и 3,4-дигидроизохинолинов **8** (X = связь, -O-; R¹ = R² = OMe; R³ = -CH=CHAr) [25]. Адреномиметические свойства описаны у соединения **2** (X = CH[OCH₂CH(OH)CH₂NAlk₂]-, R = Me) [19], некоторые соединения общей формулы **2** показали себя как β-адренолитики [110].

Вещества, влияющие на функции органов дыхания. Стимулирующее влияние на дыхание описано у соединений типа **71** ($R = \text{Alk}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}$) [111], в качестве бронходилататоров предложены соединения **65** ($n = 1-3, R = \text{H}, \text{Hal}, \text{Alk}$) [83]. Эффект бронхоконстрикции (оценивался по ингибированию связывания нейроканина при изучении антагонизма к NK_2 -рецептору) обнаружен для обширного ряда 4-спироциклических пиперидинов, в том числе спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]ов [124, 125].

Вещества, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Кардиотоническими свойствами обладают синтезированные на основе спирапов **17** ($n = 1-3$) спироциклические имидазоизохинолины **99** [42], а также спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]-1-оны [126]. Противоаритмическое действие отмечено для ряда спироциклических изохинолинов с ядрами циклопентана [123], циклогексана [31], тетрагидропирана [10, 123] и пиперидина [39]. Гипотензивное действие характерно для спироизохинолинов **9** ($X = \text{связь}; R^1 = \text{H}, \text{OAlk}; R^2 = R^4 = \text{H}; R^3 = \text{арил}, \text{аралкил}$) [26, 27], спиро[изохинолин-4,1'-циклоалкан]-1,3-диононов **17** ($n = 1-3$) [42] и спиро[бензофуран-2,4'-изохинолин]ов **54** ($R^1 = R^3 = \text{H}; R^2 = \text{H}, \text{алкил}, \text{алкенил}$ и др.) [72]. Спироизохинолины **9** ($X = \text{связь}; R^1 = R^2 = \text{OMe}; R^3 = \text{аралкил}, R^4 = \text{H}$) усиливают кровоток, расширяя коронарные сосуды [15, 29].

Вещества, влияющие на процессы тканевого обмена Спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]ы **11** и **16** ($Z = \text{O}, \text{S}; R = \text{Ar}; R^1 = \text{H}; R^2 = \text{H}, \text{OAlk}; R^1R^2 = -\text{OCH}_2\text{O}-$), по данным фирмы Hoechst A.-G., зарекомендовали себя как перспективные гиполипемики – вещества, препятствующие депонированию холестерина [36, 37, 41]. Соединения типа **93** (R^1) ингибируют проникновение липопротеидов через эндотелий в субэндотелиальное пространство клеток гладких мышц [121]. В большой серии работ исследователей фирмы American Home Products описаны эксперименты со спироизохинолинами типа **50, 73, 76, 77** и **80**, которые проявили свойства ингибиторов редуктаз альдоз (например галактозы) [89, 90, 93–101]. Эти вещества уменьшают накопление дульцита в тканях глаза и тем самым препятствуют развитию катаракты. Указанные свойства проявляют также предложенные в качестве пероральных заменителей препаратов гормонов поджелудочной железы (инсулина) изохинолин-содержащие спироциклические гидантоины **47** ($R^1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{Hal}; R^2 = \text{H}, \text{алкил}, \text{фенилалкил}, \text{алканоил}, \text{тозил}$) [67, 68], спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-оны и -3-тионы **16** ($Z = \text{O}, \text{S}; R = \text{Ar}$) [41] и спиро[изохинолин-4,3-пирролидин]ы [127–129]. Для соединений **54** ($R^1 = \text{H}, \text{OMe}; R^2 = \text{H}, \text{алкил}, \text{алкенил}, \text{алкинил}, \text{алканоил}, \text{ароил}; R^3 = \text{H}, \text{Hal}$), наряду с отмеченными выше ценными свойствами, описано также диуретическое действие [72]. Соединения **97, 98** ингибируют проникновение липопротеидов через эпителий в субэндотелиальное пространство гладкомышечных клеток [120]. Они предложены для лечения язвенных колитов и болезни Крока [130]. Обширный ряд 4-спироциклических пиперидинов, N-ацилированных дипептидными остатками, в том числе соответствующие спиро[изохинолин-4,4'-пиперидин]ы проявляют способность к высвобождению гормонов роста [53, 54].

Ниже приведены работы, в которых имеются сведения о биологической активности 4-спироизохинолинов.

В заключение, следует обратить внимание на интенсивное развитие исследований в области химии спироциклических изохинолинов и, особенно, их биологически активных производных. Так, практически половина упоминаний о 4-спироизохинолинах в литературе приходится на последнее десятилетие. Очевидно, благодаря интересным и практически значимым результатам рассмотренных работ 4-спироизохинолины и далее будут привлекать внимание как синтетиков, так и фармакологов.

**Библиографический указатель по типам биологической активности (действия)
4-спироизохинолинов**

Тип биологической активности (действия)	Литература
Депрессанты ЦНС	
Гипнотическое действие	26
Седативное действие	8688, 111
Противосудорожное действие	29, 40, 72
М-холинолитическая активность	113, 114
Нейролептическая активность	25
Психотропная, угнетающая активность	76, 112, 115
Антидепрессанты	46
Агонисты дофамина D ₁	70
Анальгетическое действие	25, 116, 117
Противовоспалительная активность	29, 76, 118–122
Стимуляторы ЦНС	
Антагонизм к резерпину	45, 123
Соединения, активные в области окончания нейронов	
Холинолитическая активность	13, 124, 125
Антихолинэстеразная активность	51, 52
Спазмолитическая активность	10, 25, 27, 29, 31
Адренолитическая активность	13, 19, 106
Противоастматическое, бронхорасширяющее действие	83, 112
Соединения, действующие на сердечно-сосудистую систему	
Антиаритмическая активность	10, 31, 123, 126
Гипотензивное действие	10, 27, 31, 42, 72
Увеличение коронарного кровотока	15, 29
Кардиотоническая активность	42, 126
Продуцирование короткого гипертензивного эффекта	26
Вещества, действующие на тканевой обмен	
Гиполипидемическая активность	36, 37, 89, 90, 93–101
Антихолестеремическая активность	41
Антидиабетическая активность	41, 67, 68, 127–129
Промотирование гормона роста	53, 54
Противоязвенное действие	130
Антипролиферативная активность	121
Диуретическая активность	72
Иммуномодуляторное действие	118–120

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. А. Куроян, *Успехи химии*, **60**, 2663 (1991).
2. A. Weissberger, E. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Isoquinolines*, **38**, 1–4, Wiley, New York, 1981.

3. N. Uenver, T. Goetzler, N. Walch, B. Goetzler, M. Hesse, *Phytochemistry*, **50**, 1255 (1999).
4. W. J. Gensler, in *Heterocyclic Compounds*, Ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1952, **4**, 344. (Н. Уенвер, Т. Гоцлер, Н. Уалч, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, **4**, 264.)
5. W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **6**, 74 (1951). (В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, в кн. *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **6**, 98.)
6. W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **6**, 151 (1951). (В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, в кн. *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **6**, 177.)
7. L. C. King, S. V. Abramo, *J. Org. Chem.*, **23**, 1609 (1958).
8. R. H. Manske, *Chem. Rev.*, **30**, 145 (1942).
9. F. Johnson, R. Maronero, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Ed. A. R. Katritzky, 1966, **6**, 95.
10. Ж. С. Арустамян, Э. А. Маркарян, К. Ж. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **29**, 591 (1976).
11. Ж. С. Арустамян, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **27**, 779 (1974).
12. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, в кн. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1979, **11**, 61.
13. А. А. Агекян, С. В. Восканян, Л. Ш. Пирфиолов, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **34**, 500 (1981).
14. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, *ХГС*, 679 (1973).
15. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, Л. П. Соломина, Э. С. Марашян, *ХГС*, 1683 (1971).
16. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Л. П. Соломина, Л. Ш. Пирджанов., в кн. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1972, **9**, 39.
17. Г. К. Айрапетян, М. Г. Акопян, Ж. С. Арустамян, Э. А. Маркарян, *ХГС*, 677 (1993).
18. Ж. С. Арустамян, Э. А. Маркарян, в кн. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1981, **12**, 28.
19. Л. П. Соломина, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, О. С. Норавян, А. В. Погосян, С. С. Василян, А. С. Цатинян, *Арм. хим. журн.*, **43**, 513 (1990).
20. H. Shirai, T. Yashiro, T. Aoyama, *Yakugaku Zasshi*, **90**, 1135 (1970); *Chem. Abstr.*, **74**, 3485 (1971).
21. H. Shirai, T. Yashiro, T. Kuwayama, *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1371 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 36974 (1974).
22. T. Yashiro, K. Yamada, H. Shirai, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2054 (1975).
23. H. Shirai, T. Yashiro, *Nagoya-shiritsu Daigaku Yakugakubu Kekyu Netpo*, **24**, 35 (1976); *Chem. Abstr.*, **89**, 100001 (1978).
24. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Э. С. Марашян, *ХГС*, 637 (1971).
25. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, Д. З. Партев, Л. М. Саркисян, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **37**, 707 (1984).
26. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Л. П. Соломина, С. С. Василян, *ХГС*, 827 (1969).
27. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, С. С. Василян, *ХГС*, 529 (1969).
28. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Т. М. Мартиросян, *ХГС*, 1381 (1970).
29. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, *Арм. хим. журн.*, **32**, 739 (1979).
30. M. Tomita, J. Aritomi, Sh. Minami, *Yakugaku Zasshi*, **83**, 1026 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 7992 (1964).
31. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, К. Ж. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **28**, 829 (1975).
32. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **37**, 593 (1984).
33. H. Shirai, T. Yashiro, T. Aoyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 41 (1972).
34. S. Chiavarelli, F. Rabagliati, G. Settimj, *Gazz. chim. ital.*, **90**, 189 (1960).
35. H. Kagi, K. Miescher, *Helv. chim. acta*, **32**, 2489 (1949).
36. G. Seidl, R. Kunstmann, E. Granzer, Ger. Pat. 2143744; *Chem. Abstr.*, **78**, 147824 (1973).
37. G. Seidl, R. Kunstmann, E. Granzer, Ger. Pat. 2143745; *Chem. Abstr.*, **78**, 147823 (1973).
38. N. Ake Jonsson, M. Lembit, P. Moses, US Pat. 4123543; *Chem. Abstr.*, **78**, 159460 (1973).
39. A.-G. Hoeschst, Neth. Appl. 7413536 (1975); Ger. Appl. 2352702 (1973); *Chem. Abstr.*, **84**, 74122 (1976).
40. R. Kunstmann, J. Kaiser, Ger. Pat. 2352702; *Chem. Abstr.*, **83**, 164005 (1975).
41. R. Kunstmann, E. Granzer, Ger. Pat. 2309367; *Chem. Abstr.*, **82**, 4141 (1975).
42. J.-P. Hoelck, W. Kampe, A. Mertens, B. Mueller-Beckmann, K. Strein, Ger. Offen DE Pat. 3410168; *Chem. Abstr.*, **104**, 50877 (1986).

43. N. Ake Jonsson, P. Moses, *Acta. Chem. Scand.*, **B 28**, 225 (1974).
44. N. Ake Jonsson, P. Moses, *Acta. Chem. Scand.*, **B 28**, 441 (1974).
45. N. Ake Jonsson, L. Mikiver, P. Moses, US Pat. 3947451; *Chem. Abstr.*, **90**, 72076 (1979).
46. N. Ake Jonsson, L. Mikiver, P. Moses, Ger. Pat. 2245159; *Chem. Abstr.*, **78**, 159460 (1973).
47. U. Holzgrade, *Arch. Pharm.*, **321**, 181 (1988).
48. H. J. Roth, Ch. Schwenke, *Arch. Pharm.*, **297**, 773 (1964).
49. D. Berney, T. Jauner, *Helv. chim. acta*, **58**, 74 (1975).
50. Sh. Minami, M. Tomita, H. Takamatsu, Sh. Uyeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1084 (1965).
51. H. Shirai, T. Yashiro, T. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1564 (1969).
52. H. Takamatsu, Sh. Minami, Sh. Tomita, Jpn Pat. 28267; *Chem. Abstr.*, **64**, 9696 (1966).
53. M.-H. Chen, D. B. R. Johnston, R. P. Nargund, A. A. Patchett, J. R. Tata, PCT Int. Appl., US Appl. 989322 (1992); WO Pat. 94 13696; *Chem. Abstr.*, **122**, 213945 (1995).
54. M.-H. Chen, D. B. R. Johnston, R. P. Nargund, A. A. Patchett, US Pat. 5536716; *Chem. Abstr.*, **125**, 196372 (1996).
55. J.-C. Gramain, Y. Troin, D. Vallee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **16**, 832 (1981).
56. J.-C. Gramain, S. Mavel, Y. Troin, D. Vallee-Goyet, *Tetrahedron*, **47**, 7301 (1991).
57. A. Missoum, M.-E. Sinibaldi, D. Valle-Goyet, J.-C. Gramain, *Synth. Commun.*, **27**, 435 (1997).
58. Kee-Juon Lee, Seong Heon Kim, Jong Hyuk Kwon, *Synthesis*, 1461 (1997).
59. Y. Ushioe, S. Satake, A. Masuyama, M. Nojima, K. J. McCullough, *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 1*, 1939 (1997).
60. N. Takeuchi, M. Tanabe, M. Hagiwara, K. Goto, T. Koike, S. Tobinaga, *Heterocycles*, **38**, 613 (1994).
61. A. R. Katritzky, I. V. Shcherbakova, R. D. Tack, P. J. Steel, *Can. J. Chem.*, **70**, 2040 (1992).
62. В. М. Кисель, М. О. Платонов, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1035 (2000).
63. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1079 (2002).
64. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, М. О. Платонов, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 335 (2002).
65. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1289 (2002).
66. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, О. В. Шишкин, С. В. Шишкина, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1421 (2002).
67. C. Malen, J. L. Peglion, J. Duhault, M. Boulanger, Ger. Pat. 3315106; *Chem. Abstr.*, **100**, 121065 (1984).
68. C. Malen, J. L. Peglion, J. Duhault, M. Boulanger, Fr. Pat. 2544317; *Chem. Abstr.*, **103**, 71315 (1985).
69. M. S. Malamas, US Pat. 4927831; *Chem. Abstr.*, **113**, 152283 (1990).
70. D. Ghosh, S. E. Snyder, V. J. Watts, R. B. Mailman, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.*, **39**, 549 (1996).
71. J. T. Klein, L. Davis, R. C. Effland, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 725 (1987).
72. R. C. Effland, L. Davis, J. T. Klein, Eur. Pat. 71919; *Chem. Abstr.*, **99**, 53619 (1983).
73. L. Capuano, C. Wamprecht, *Liebigs. Ann. Chem.*, 938 (1986).
74. S. Gabriel, T. Posner, *Ber.*, **27**, 2494 (1894).
75. D. E. Horning, G. Lacasse, L. M. Muchowski, *Can. J. Chem.*, **49**, 246 (1971).
76. G. Y. Leshner, US Pat. 3406175; *Chem. Abstr.*, **70**, 3852 (1969).
77. C. Fournier, J. Decombe, *Compt. Rend.*, **C262**, 507 (1966).
78. C. Fournier, J. Decombe, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **C264**, 210 (1967).
79. C. Fournier, J. Decombe, *Bull. soc. chim. Fr.*, **1**, 364 (1968).
80. H. Heaney, Mutasem O. Taha, *Synlett*, **9**, 820 (1996).
81. W. J. Gensler, M. Vinovskis, N. Wang, *J. Org. Chem.*, **34**, 3664 (1969).
82. S. S. Huybrechts, G. J. Hoornaert, *Synth. Commun.*, **11**, 17 (1981).
83. T. Hirota, K. Sasaki, *Jpn. Pat.* 09227559; *Chem. Abstr.*, **127**, 205590 (1997).
84. Y. Fujiwara, Sh. Kimoto, M. Okamoto, *Yakugaku Zasshi*, **96**, 160 (1976).
85. F. Ponticelli, P. Tedeschi, *Heterocycles*, **20**, 1315 (1983).
86. B. Bobranski, R. Wojtowski, *Diss. Pharm.*, **12**, 19 (1960).
87. B. Bobranski, *Postepy Hig. Med. Doswiadczalnej*, **15**, 394 (1960).
88. B. Bobranski, R. Wojtowski, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **8**, 105 (1960).
89. M. S. Malamas, Eur. Pat. 365324; *Chem. Abstr.*, **113**, 152283 (1990).
90. M. S. Malamas, US Pat. 5037831; *Chem. Abstr.*, **115**, 280004 (1991).
91. M. S. Malamas, US Pat. 5106978; *Chem. Abstr.*, **117**, 48357 (1992).
92. M. S. Malamas, Eur. Pat. 519600; *Chem. Abstr.*, **118**, 191569 (1993).

93. M. S. Malamas, US Pat. 5045544; *Chem. Abstr.*, **115**, 279835 (1991).
94. M. S. Malamas, T. C. Hohman, J. Millen, *J. Med. Chem.*, **37**, 2043 (1994).
95. M. S. Malamas, US Pat. 5102886; *Chem. Abstr.*, **117**, 7820 (1992).
96. M. S. Malamas, US Pat. 5189167; *Chem. Abstr.*, **119**, 49391 (1993).
97. M. S. Malamas, US Pat. 5068332; *Chem. Abstr.*, **116**, 128693 (1992).
98. M. S. Malamas, US Pat. 5189168; *Chem. Abstr.*, **119**, 72597 (1991).
99. M. S. Malamas, US Pat. 5081241; *Chem. Abstr.*, **116**, 214519 (1992).
100. M. S. Malamas, T. C. Hohman, *J. Med. Chem.*, **37**, 2059 (1994).
101. M. S. Malamas, US Pat. 5130425; *Chem. Abstr.*, **117**, 234002 (1992).
102. M. S. Malamas, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 565 (1994).
103. H. H. Otto, *Arch. Pharm.*, **307**, 58 (1974).
104. T. Fujimaki, H. Otomasu, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1215 (1982).
105. R. M. Acheson, A. S. Bailey, P. C. Bell, *J. Chem. Soc.*, **C**, 1709 (1968).
106. A. S. Bailey, A. P. Ledger, N. R. D. Perkins, *J. Chem. Soc.*, **C**, 323 (1967).
107. K. Nagarajan, V. R. Rao, R. K. Shah, S. J. Shenoy, H. Fritz, W. J. Richter, D. Muller, *Helv. chim. acta*, **71**, 77 (1988).
108. A. Bahloul, S. Kitane, M. Soufiaoui, *J. Soc. Maroc. Chim.*, **2**, 12 (1993); *Chem. Abstr.*, **122**, 105741 (1995).
109. G. P. Gisby, P. G. Sammes, R. A. Watt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 249 (1982).
110. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, О. С. Норавян, К. Ж. Маркарян, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **40**, 40 (1987).
111. J. Gietdanowski, M. Wilimowski, *Arch. Immunol. Terap. Doswiadczalnej*, **7**, 519 (1959).
112. J. Patkowski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **15**, 420 (1967).
113. Ж. С. Арустамян, Г. К. Айрапетян, Э. А. Маркарян, Л. М. Саркисян, Н. Э. Акопян, А. с. СССР 1127271; Изобретения, № 28, 272 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 333118 (1996).
114. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Л. М. Саркисян, Н. Э. Акопян, Э. А. Маркарян, А. с. СССР 1104825; Изобретения, № 29, 320 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**, 279198 (1996).
115. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Э. М. Арзанунц, Л. М. Саркисян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 33 (1990).
116. H. H. Swain, J. H. Woods, F. Medzihradsky, Ch. B. Smith, C. L. Fly, *NIDA. Res. Monogr.*, **27**, 356 (1979); *Chem. Abstr.*, **93**, 107010 (1980).
117. V. Vecchietti, G. Giardina, R. Colle, EP Pat. 409489; *Chem. Abstr.*, **115**, 29143 (1991).
118. S. G. Mills, M. MacCoss, M. S. Springer, US Pat. 5962462; *Chem. Abstr.*, **131**, 243191 (1999).
119. S. G. Mills, M. S. Springer, M. MacCoss, WO Pat. 9825605; *Chem. Abstr.*, **129**, 81760 (1998).
120. R. J. Budhu, J. J. Hale, E. Holson, C. Lynch, M. MacCoss, WO Pat. 9909984; *Chem. Abstr.*, **130**, 223167 (1999).
121. D. Arndts, W. Loesel, O. Roos, Ger. Pat. 4220320; *Chem. Abstr.*, **120**, 124873 (1994).
122. D. Arndts, W. Loesel, O. Roos, Ger. Pat. 4220324; *Chem. Abstr.*, **120**, 124879 (1994).
123. Э. А. Маркарян, Р. Э. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Г. К. Айрапетян, Р. С. Сукасян, К. Ж. Маркарян, Т. О. Асатрян, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 8, 13 (1997).
124. H. Kubota, Y. Okamoto, M. Fujii, K. Ikeda, M. Takeuchi, T. Shibanuma, Y. Isomura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1541 (1998).
125. H. Kubota, A. Kakefuda, H. Nagaoka, O. Yamamoto, K. Ikeda, M. Takeuchi, T. Shibanuma, Y. Isomura, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 242 (1998).
126. J. J. Baldwin, D. A. Claremon, J. M. Elliott, G. S. Ponticello, D. C. Remy, H. G. Selnick, EP Pat. 431943; *Chem. Abstr.*, **116**, 20938 (1992).
127. T. C. Hohman, S. E. Old, *Biochim. Biophys. Acta*, **1246**, 67 (1995).
128. I. Efanova, *Endocr. Metab. Invest. Drugs*, **1**, No. 1, 101 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 138772 (1999).
129. F. Carey, D. P. Tuffin, N. E. Cameron, M. A. Cotter, WO Pat. 9902189; *Chem. Abstr.*, **130**, 129982 (1999).
130. D. Arndts, W. Loesel, O. Roos, Ger. Pat. 4220379; *Chem. Abstr.*, **120**, 124902 (1994).