

(19) **RU** (11) **2073672** (13) **C1**

(51) 6 C07D209/90, A61K31/475



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) DESCRIPTIONS OF INVENTION

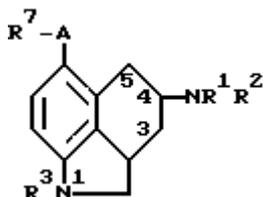
To the patent of Russian Federation

Status: has terminated (of 06.12.2004)

- (14) Document date: **1997.02.20**
(21) Application number: **5052704/04**
(22) Application filing date: **1992.09.30**
(31) Priority application number: **07/567990**
(32) Date of filing of priority application: **1990.08.15**
(33) Alloting country or organization: **US**
(31) Priority application number: **07/725175**
(32) Date of filing of priority application: **1991.07.03**
(33) Alloting country or organization: **US**
- (46) Documents claims only available:
1997.02.20
- (56) List of prior art documents: **Патент США N 4745959, кл. А 61 К 31/40, 1986. EP N 153083, кл. С 07 D 209/90, 1985.**
- (62) Data on the previous applications:
5001369/1)
- (71) Applicant information: **Эли Лилли энд Компани (US)**
- (72) Inventor information: **Майкл Эдвард Флаф[US]; Майкл Джон Мартинелли [US]; Джон Менерт Скауз[US]**
- (73) Grantee (assignee) information: **Эли Лилли энд Компани (US)**

(54) 4-АМИНО-6-ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАГИДРОБЕНЗ[С, D]ИНДОЛЫ

Использование: в медицине. Сущность изобретения: продукт: производные индола ф-лы I



где R¹ - H, C₁-C₄ алкил, циклопропилметил, фенилзамещенный C₁-C₄ алкил;

R² - H, C₁-C₄ алкил, циклопропилметил,

R³ - H или аминоклокирующая группа;

A=C=O;

R⁷ - C₁-C₈ алкил, CF₃, арил, замещенный арил и его фармацевтически приемлемые соли, имеющие способность селективно связываться с 5-HT-рецепторами. Б. Ф. C₂₂H₂₂N₃O; Т.пл. 92°C; Реагент 1: соединение ф-лы I, где R⁷-A = Li; R³ = K. Реагент 2: R⁷C(O)X, где X - галоид. 7 з.п. ф-лы, 2 табл.

DESCRIPTIONS OF INVENTION

Изобретение относится к области синтетической органической химии и фармацевтической химии и касается тетрагидробенз[с,д]индолов, которые являются полезными при необходимости воздействия на состояния, требующие регуляции серотониновой функции организма.

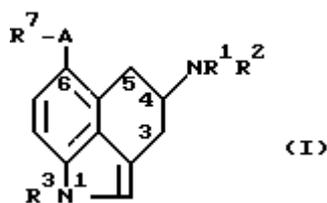
На протяжении последних нескольких лет стало очевидным, что нейромедиаторный серотонин (5-гидрокситриптамин-5НТ) непосредственно или опосредственно связан с рядом физиологических явлений, включая аппетит, память, терморегуляцию, сон, сексуальное поведение, беспокойство, депрессию, понижение кровяного давления и галлюциногенное поведение (Glennon, R.A. I. Med. Chem. 30, 1 (1987)).

Установлено, что существует множество типов 5-НТ-рецепторов. Эти рецепторы были классифицированы как 5-НТ₁-, 5НТ₂- и 5-НТ₃-рецепторы, причем первый был далее подразделен на подклассы 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{1С} и 5-НТ_{1D}. Связующее сродство у соединения в отношении одного или большего числа 5-НТ-рецепторов может обеспечивать получение желаемого физиологического эффекта или минимизировать нежелательный эффект. Следовательно, желательно получить соединения, которые могут связываться с 5-НТ-рецепторами, выступая в роли агонистов или антагонистов серотонина.

Фло (Flaugh) в патенте США N 4576959 (выданном в 1986 г) и в Европейской патентной заявке N 0153083 (опубликованной в 1985 г) раскрыл семейство 6-замещенных 4-диалкиламино-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, д]индолов, которые описываются как центральные агонисты серотонина. Линдер (Leander) в патенте США N 4745126 (1988 г) раскрыл способ терапии беспокойства у людей с применением 4-замещенного 1,3,4,5-тетрагидробенз[с, д]индол-6-карбоксамидного производного.

Теперь установлено, что некоторые 6-замещенные, в частности 6-ацилзамещенные 4-аминотетрагидробенз[с,д] индолы являются полезными в терапии состояний, которые могут быть подвергнуты благоприятному воздействию путем модифицирования в организме функции 5-НТ_{1А}-рецептора. Установлено, что некоторые соединения обладают в момент получения существенным сродством к 5-НТ_{1D}-рецептору и могут быть полезными в терапии состояний, которые могут быть подвергнуты благоприятному воздействию модифицированием в организме функции 5-НТ_{1А}-рецептора или 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{1D}-рецепторов.

Настоящее изобретение касается соединения формулы:



где R¹ водород, (C₁-C₄)алкильная группа, циклопропилметильная группа или фенилзамещенная (C₁-C₄)алкильная группа;

R² водород, (C₁-C₄)алкильная, или циклопропилметильная группа;

R³ водород, (C₁-C₄)алкильная или аминозащитная группа;

R⁷ (C₁-C₈)алкильная группа, трифторметильная группа, арильная группа или замещенная арильная группа;

А представляет группу C=O и его фармацевтически приемлемая соль.

В изобретении также дается фармацевтическая рецептура, включающая в себя соединение с формулой I и фармацевтически приемлемый наполнитель таковой.

Другим вариантом реализации изобретения является способ установления биологической реакции на 5-HT-рецептор посредством введения эффективно действующего количества соединения с формулой I. Другие варианты реализации изобретения включают в себя терапию болезненных состояний, требующих регуляции у организма серотониновой функции.

Везде по тексту термин "алкил" относится к прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей указанное число атомов углерода. Например, "(C₁-C₄)алкильные" группы представляют собой метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную, изобутильную и трет.-бутильную группы. "(C₁-C₈)алкильные" группы представляют собой группы, перечисленные для (C₁-C₄)алкильной группы, а также н-пентильную, 2-метилбутильную, 3-метилбутильную, н-гексильную, 4-метилпентильную, н-пентильную, 3-этилпентильную, 2-метилгексильную, 2,3-диметилпентильную, н-октильную, 3-пропилпентильную, 6-метилгептильную и подобные группы.

Термин "арил" означает ароматическую углеродную циклическую структуру с циклической структурой из одного или двух колец при общем числе атомов углерода в циклической структуре от шести до десяти. Примерами таких кольцевых структур являются фенильная, нафтильная, индонильная группы и им подобные.

Типичными арильными и/или алкильными заместителями являются (C₁-C₃)алкоксигруппа, галоидная группа, гидроксигруппа, (C₁-C₃)тиоалкильная группа и им подобные. Более того, арильная, арил C₁-C₄) алкильная и арил (C₁-C₃)алкильная группы могут также быть замещенными (C₁-C₃)алкильной или трифторметильной группой.

Термин "(C₁-C₃)алкильная" группа относится к любой метильной, этильной, н-пропильной и изопропильной группе; термин "(C₁-C₃)алкоксигруппа" относится к любой метокси-, этокси-, н-пропокси- и изопропоксигруппе; термин "гало" относится к любой фторсодержащей, хлорсодержащей, бромсодержащей и иодсодержащей группе; термин "(C₁-C₃)тиоалкильная" группа относится к любой метилтио-, этилтио-, н-пропилтио- и изопропилтиогруппе.

Примерами замещенных арильных групп являются п-бромфенильная, м-иодфенильная, п-толильная, о-гидроксифенильная, β-(4-гидроксиэнафтильная, п-(метилтио)фенильная, м-трифторметилфенильная, 2-хлор-4-метоксифенильная, а-(5-хлор)нафтильная и подобные им группы.

Примерами замещенных арил (C₁-C₄)алкильных групп являются п-хлорбензильная, о-метоксибензильная, м-(метилтио)-а-метилбензильная, 3-(4'-трифторметилфенил)пропильная, о-иодбензильная, п-метилбензильная и им подобные группы.

Термин "блокирующая, или защитная группа" используют в его обычном понимании в синтетической органической химии применительно к группе, которая может присоединяться к азоту, такому как в аминогруппе, и ограждать азот от участия в реакции, проводимой на некоторой другой функциональной группе молекулы, но которая может быть отделена от азота, когда возникает такая необходимость. Такие группы обсуждению подверг Грин (T.W. Greene) в гл. 7 руководства "Защитные группы в органическом синтезе", Джон Уайли энд санз, Нью-Йорк, 1981, и рассмотрел Бартон (I. W. Barton) в гл. 2 руководства "Защитные группы в органической химии", редактор Макоми (I.F.W. McOmie), Пленум пресс, Нью-Йорк, 1973, которые приводятся здесь в виде общей ссылки. Примерами таких групп являются группы с формулой COOR, где группой R являются такие группы, как метильная, этильная, пропильная, изопропильная, 2,2,2-трихлорэтильная, 1-метил-1-фенилэтильная, изобутильная, трет-бутильная, трет-амильная, винильная, аллильная, фенильная, бензильная, п-нитробензильная, о-нитробензильная и 2,4-дихлорбензильная группы, бензильная и замещенная бензильная группы, такие как 3,4-диметоксибензильная, о-нитробензильная и трифенилметильная группы, ацильные и замещенные ацильные группы, такие как формильная, ацетильная, хлорацетильная, дихлорацетильная, трихлорацетильная, трифторацетильная, бензоильная и п-метоксибензоильная группы, и другие группы, такие как метансульфонильная, п-толуолсульфонильная, п-бромбензолсульфонильная, п-нитрофенилэтильная и п-толуолсульфониламинокарбонильная группы. Предпочтительными защитными группами являются бензильная группа (CH₂C₆H₅), трифенилметильная группа (третилная группа), ацильная группа [C(O)R] или SiR₃, где R (C₁-C₄)алкильная группа, галометильная группа, 2-галозамещенная алкоксигруппа или фенильная группа. Особенно предпочтительными блокирующими группами являются группа -CO₂CH₂CCl₃ и трифенилметильная группа.

Соединения, отвечающие данному изобретению, содержат по крайней мере один хиральный центр и, следовательно, у каждого соединения могут существовать по крайней мере два стереоизомера. Хиральный центр находится в положении 4, как это показано в формуле I. Если замещающая группа содержит хиральный центр, то тогда могут существовать дополнительные стереоизомеры. Рацемические смеси, а также существенно чистые стереоизомеры формулы I считаются находящимися в рамках настоящего изобретения. Под термином "существенно чистое" соединение понимается такая ситуация, при которой по крайней мере примерно 90% на мольной основе, лучше примерно 95% на мольной основе, а лучше всего 98% на мольной основе приходится на требуемый стереоизомер в сравнении с другими возможными стереоизомерами.

Термины "R" и "S" используются здесь, как это принято в органической химии, для обозначения специфической конфигурации хирального центра. Термин "R" обозначает "правый" или распространяется на конфигурацию хирального центра с характеристикой вращения групповых приоритетов (группа более высокого приоритета в сравнении со второй группой более низкого приоритета) по часовой стрелке, если смотреть вдоль связи в направлении группы более низкого приоритета. Термин "S", или "левый", распространяется на конфигурацию хирального центра с характеристикой вращения групповых приоритетов (группа более высокого приоритета в сравнении со второй группой более низкого приоритета) против часовой стрелки, если смотреть вдоль связи в направлении группы более низкого приоритета. В основе приоритета групп лежит их атомное число (первой будет группа с самым тяжелым изотопом). Частичный список приоритетов и обсуждение стереохимии имеются в книге "Словарь органической химии", Орчин и др. (Orchin, et al.) Джон Уайли санз инк. издатели, с. 126, которая включена сюда со ссылкой.

Как отмечалось выше, это изобретение охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I. Поскольку соединения, отвечающие этому изобретению, представляют собой амины, они являются основными по своей природе и соответственно взаимодействуют с любым числом неорганических и органических кислот, образуя фармацевтически приемлемые соли, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фосфористая кислота и другие кислоты, а также образуя соли, являющиеся производными нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, аминокислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые и гидроксиалкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты. К таким фармацевтически приемлемым солям относятся сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моноводородный фосфат, диводородный фосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, каприлат, акрилат, формиат, тартрат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, аманделат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, гиппурат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, фталат, терефталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, хлорбензолсульфонат, ксилосулфонат, фенилацетат, афенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксипропионат, гликолат, малат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат и мезилат.

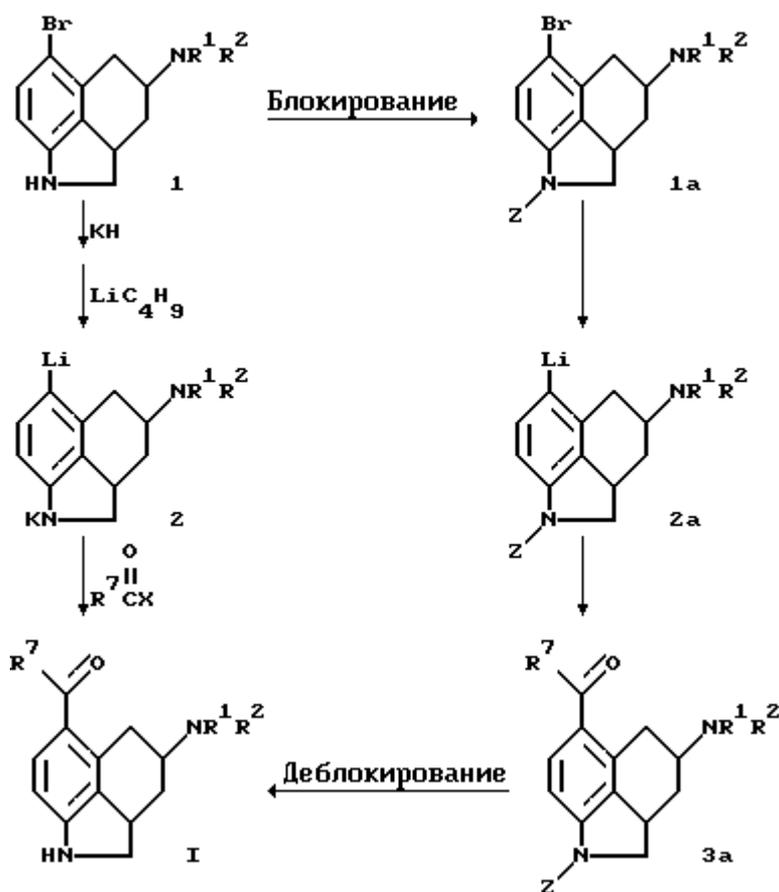
Схема 1 изображает способ получения соединений, отвечающих настоящему изобретению, где R^1 , R^2 и R^7 были определены выше и Z представляет собой аминоклокирующую группу, определенную ранее.

Согласно одному из направлений протекания этого процесса, 4-амино-6-бромтетрагидробенз[c, d] индол 1 соединяют с эквимольным или несколько большим количеством гидрида калия в диэтиловом эфире. Реактивы обычно соединяют при охлаждении, в типичном случае при температурах в области примерно от -20°C и примерно до 10°C , а желательнее примерно при 0°C . Образовавшуюся смесь охлаждают до температуры, лежащей в области примерно от -100 до -60°C , а лучше при температуре порядка -78°C , и соединяют с реактивом, отдающим литий, который желательно брать по крайней мере в двукратном молярном количестве. К подходящим реактивам, отдающим литий, относятся втор-бутиллитий, более предпочтительный трет-бутиллитий; предпочтение может быть отдано другим аналогичным органическим соединениям. Реакцию желательно проводить при температуре, лежащей в области примерно от -100 до -20°C , а еще лучше в области примерно от -60 до -40°C .

Полученный таким способом 4-амино-6-литийтетрагидробенз[c, d] индол 2 приводят затем в контакт с надлежащим электрофильным соединением, таким как $z\text{-C}(\text{O})\text{R}^7$, где группа R^7 была определена выше и z легко отщепляемая группа, такая как хлор, бром, метоксигруппа, феноксигруппа и им подобные. В типичном случае раствор соединения 2, находящегося при температуре, лежащей в области примерно от -100 до -60°C , а лучше примерно при -80°C , добавляют к раствору этого реактива, делая это во взаимно приемлемом растворителе. Если при проведении этой реакции используется избыточное количество электрофильного соединения, то тогда ацилируется также 1-аминогруппа (т.е. в

соединении 3a группа z представляет собой ацильную группу $R^7C(O)$ и для получения свободного индола 1 затем приходится проводить реакцию гидролиза. Для достижения минимального ацилирования азота, находящегося в положении 1, отношение электрофильного соединения к литированному индолу (соединение 2) можно брать величиной 1: 1. Реакцию желательно вести при температуре, находящейся в области примерно от $-40^{\circ}C$ и примерно до $10^{\circ}C$. Целевое соединение очищают, охлаждая реакционную смесь, например, в воде со льдом, если использовали отношение величиной 1:1. В случае более высокого отношения, при котором происходило значительное ацилирование в положении 1, продукт подвергают гидролизу, используя кислоту, такую как фосфорная кислота, или основание, такое как карбонат натрия или гидроксид натрия. Смесь затем промывают несмешиваемым с водой органическим растворителем. Органическую фазу экстрагируют кислотой; водные фазы соединяют и придают основные свойства; и целевое соединение экстрагируют несмешиваемым с водой растворителем. Органический растворитель затем концентрируют, делая это в типичном случае под вакуумом, и целевое соединение 1 подвергают при необходимости дальнейшей очистке, используя стандартные методы.

Схема 1

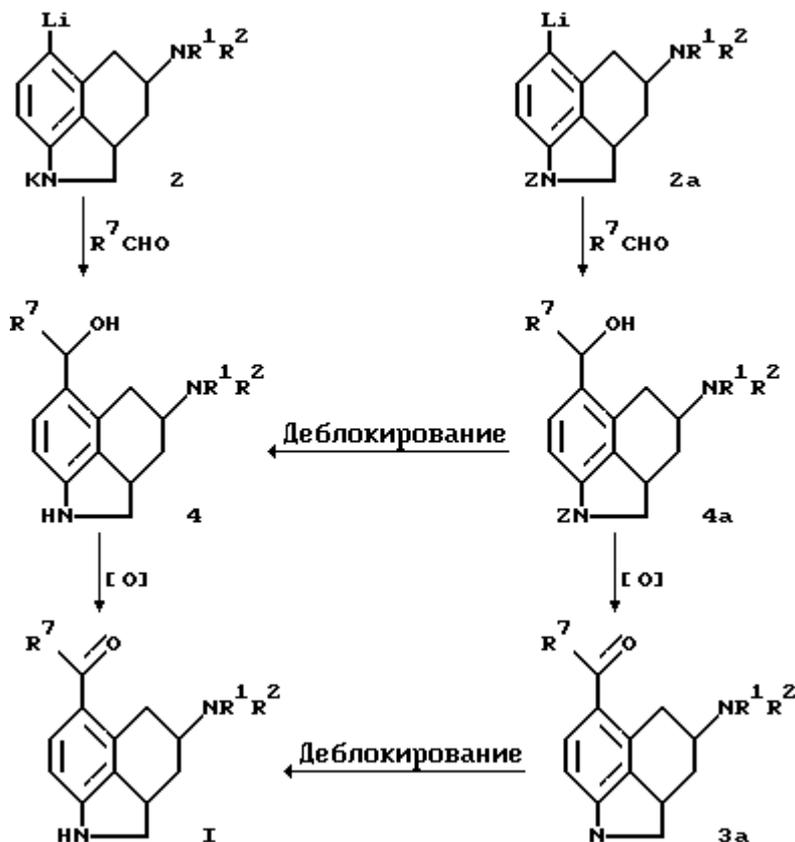


В случае альтернативного пути азот, находящийся в положении 1, можно "блокировать" или "защитить" перед проведением реакции металлирования. Блокирующую группу (обозначенную как "z"), такую как SiR_3 или $CH_2(C_6H_5)$, где R (C_3-C_4) алкильная группа и лучше триизопропильная или фенильная (C_6H_5) группа, желательно использовать при применении индольных реактивов с предпочтительным использованием тритильной группы при применении индолиновых реактивов. Соединение 1a взаимодействует затем с веществом, отдающим литий, как это описано выше, в результате чего образуется соединение 2a. Соединение 2a может быть затем ацилировано приведением в контакт с подходящим электрофильным соединением. Образующееся соединение 3a затем деблокируют, воздействуя фторидной солью, когда z SiR_3 , или, когда z представляет собой бензильную группу, соединение 3a может быть подвергнуто гидрогенолизу в присутствии катализатора, такого как палладий, для удаления бензильной группы. Целевое соединение выделяют в стандартных условиях и подвергают очистке кристаллизацией из обычных растворителей или колонной хроматографией на твердых подложках, таких как силикагель или оксид алюминия.

Альтернативный способ синтеза соединения 1 изображен на схеме 2, и он включает обработку 6-литийпроизводных 2 и 2a (изображенных на схеме 1) альдегидом R^7CHO до образования спирта 4 или

4а. Окисление спирта может быть осуществлено окислителями, известными специалистам, работающим в этой области химии, такими как пиридиниевый хлорхромат, диметилсульфоксид и хлористый оксалил, водный раствор хромовой кислоты и серной кислоты и им подобными веществами. Деблокированием 1-аминогруппы получают свободные аминовые соединения I.

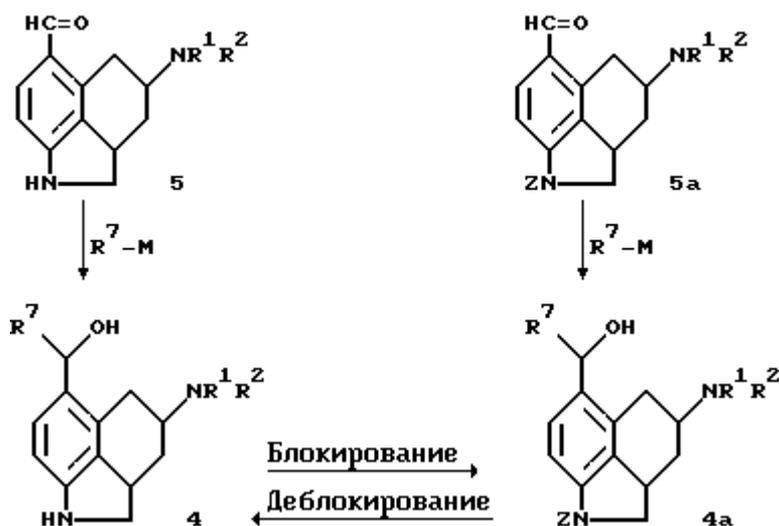
Схема 2



В способах, изображенных на схемах 1-8, индолиновые аналоги могут выступать в роли промежуточных продуктов, из которых, проводя реакцию окисления, затем получают индол. Использование индолинов или индолов отражено пунктирной линией, проведенной между атомами углерода у соединений 2 и 2а, показанных на этих схемах. Окисление может быть проведено на любой стадии, которая является приемлемой в данной схеме, хотя обычно окисление проводят на конечной стадии, используя окисляющие вещества, как это было описано выше. Как отмечали выше, при использовании в схемах 1-8 в качестве реактивов индолинов желательно, чтобы группа z представляла собой тритильную группу, тогда как предпочтение следует отдавать триизопропилсилильной группе, когда используют индольные реактивы.

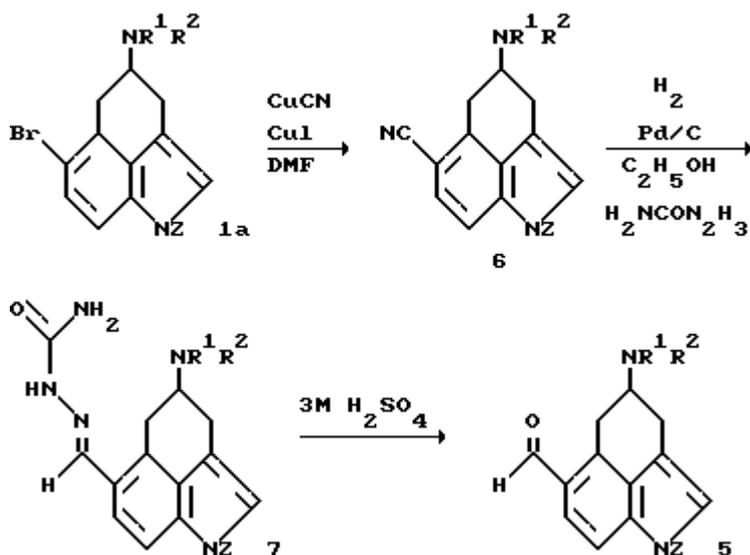
Спиртовые промежуточные продукты 4 и 4а могут быть приготовлены иным образом, как это изображено на схеме 3, путем добавления органометаллического реактива (R^7M), такого как алкиллитий R^7Li или реактив Гриньяра R^7MgX , к альдегиду 5 или 5а.

Схема 3



Различные пути могут быть использованы для получения альдегидов 5 и 5а. Способы, раскрытые в изобретении, не являются исчерпывающими, и другие способы могут быть очевидными для тех, кто является специалистом в этой области химии. Один путь сводится к взаимодействию литийпроизводных 2 и 2а с диметилформаимидом с последующей обработкой водой. Еще один способ, изображенный на схеме 4, сводится к получению 6-нитрильного производного 6 с последующим восстановлением и гидролизом.

Схема 4



Соединение I, представляющее собой 1-бензоил-6-бромпроизводное, контактирует, например, со смесью цианида меди (1) и иодида меди (1) в диметилформаимиде примерно при 140°C или с цианидом меди (1) и N-метилпирролидоном примерно при 200°C.

Образующийся 6-нитрил 6 гидрогенизируют на катализаторе, таком как палладий на углеводе, в присутствии семикарбазида, в результате чего получают семикарбазоновое соединение 7. Его подвергают гидролизу, используя серную кислоту, в результате чего получают альдегид.

В преимущественном способе получения, изображенном на схеме, 5,6-нитрильное производное 6 (где z блокирующая группа, такая как бензил) приводят в контакт с восстанавливающим веществом [H] таким как гидрид диизобутилалюминия. Образующийся альдегид 5а может быть приведен в контакт с органометаллическим реактивом, таким как реактив Гриньяра R⁷MgBr, в результате чего получают альдегид 4а, который окисляют, как это было описано выше, до образования заблокированного в положении 1 6-ациального производного 3а.

Схема 5

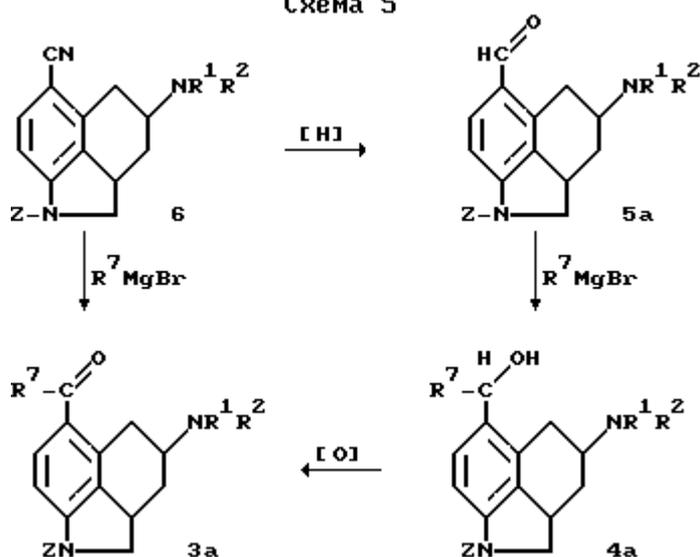
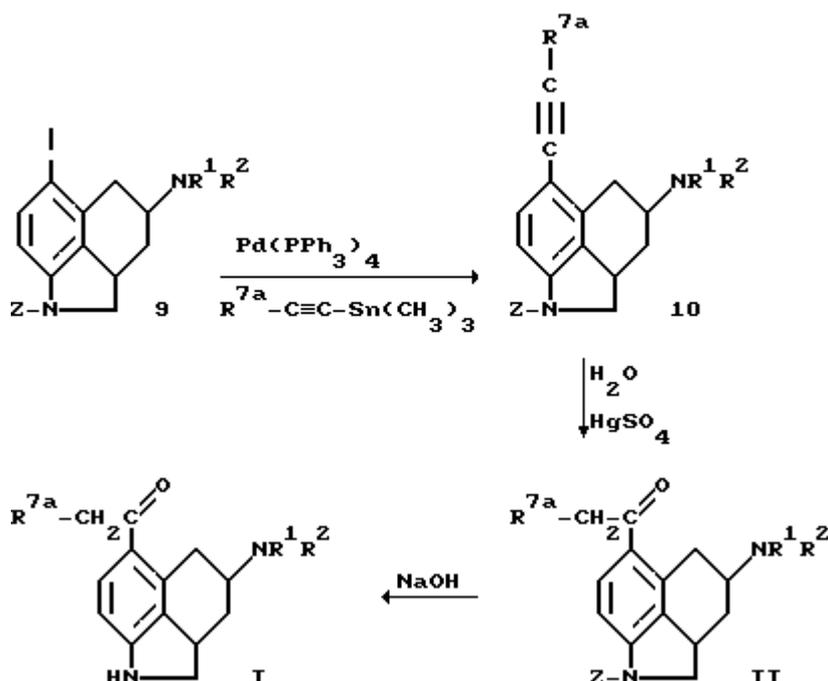


Схема 6



Или же некоторые соединения формулы I могут быть получены при использовании 6-иодопроизводного 9, как это изображено на схемах 6 и 7, в случае которых R^1 , R^2 и z были определены выше. На схеме 6 показан способ, при использовании которого готовят 6-алкиновое производное. Этим способом получают 6-ацильные соединения с метиленовой группой, примыкающей к карбонильной группе. В этом способе азот, находящийся в положении 1, может быть защищен группой (обозначенной буквой z), такой как бензоильная группа, хотя предпочтение и следует отдавать незащищенному азоту, находящемуся в положении 1, т. е. z представляет собой водород. Это соединение 9 приводят в контакт с палладиевым катализатором $Pd(PPh_3)_4$ (где Ph фенильная группа) и алкиновым соединением олова $R^{7a}-C\equiv C-Sn(CH_3)_3$. Группа R^{7a} представляет собой (C^1-C^7)

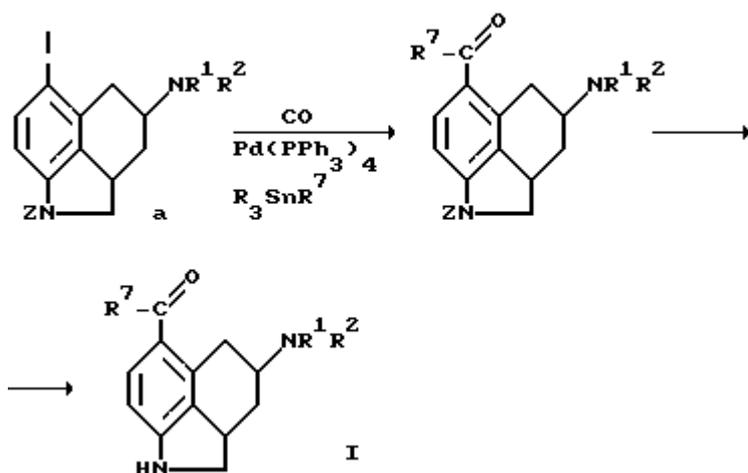
алкильную, замещенную (C_1-C^3)алкильную, замещенную арил (C_1-C_3)алкильную или (C_3-C_7) циклоалкильную группу. Эту реакцию обычно проводят в растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре, например, примерно при $100^\circ C$. В типичном случае берут избыточное количество алкинового соединения олова в сочетании примерно с 0,25 эквивалентами палладиевого соединения, если исходить из соединения 9. 6-алкиновое соединение 10 затем приводят в контакт с $HgSO_4$ в воде, получая кетон 11.

Блокирующая группа, находящаяся в положении 1, может быть удалена гидролизом основанием, как

это было описано выше при получении соединения I.

В еще одном способе получения, изображенном на схеме 7, 6-йодопроизводное 9 используют для получения определенных 6-ацильных соединений непосредственно. Это достигается приведением в контакт 6-йодосоединения с триалкилоловяноалкильным комплексом и монооксидом углерода в присутствии палладиевого катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (где Ph фенильная группа), как это описано в литературе по альдегидам (A. Schoenberg, P.F. Hech, J. Org. Chem. 39, с. 3327 (1974); A. Schoenberg, I. Bartoletti, P.F. Hech, J. Org. Chem. 39, с. 3318 (1974)). Хотя в этом способе и может быть использована блокирующая группа z, такая как диэтилкарбамоильная группа, способ может быть также реализован тогда, когда z представляет собой водород.

Схема 7



На схеме 8 изображен препаративный метод, в случае которого виниловый простой эфир взаимодействует с 6-йодопроизводным 9. Группы R¹, R² и z были определены выше. Этим способом получают 6-(1-алкоксиалкенил)производное 81, которое может быть затем гидролизовано и деблокировано с образованием требуемого соединения формулы I. Или же производное 81 может быть деблокировано посредством, например, использования бутиллития, а затем винильная группа может быть гидролизована. В этом способе 1-аминогруппа защищается аминоблокирующей группой, желателно бензоильной группой. Это соединение 9 приводят затем в контакт с палладиевым катализатором и требуемым винильным простым эфиром. К винильным простым эфирам, используемым в этом способе, относятся такие эфиры, у которых R^c(C₁-C₄)алкильная группа и Q водород или алкильное соединение олова, алкильное соединение или алкоксисоединение бора, галогенид цинка или галогенид магния, например трибутилолово. Если Q представляет собой галогенид цинка или галогенид магния, то тогда желателно, чтобы z представляла собой группу, такую как тритильная группа. Группы R^a и R^b могут независимо представлять собой водород, (C₁-C₆)алкильную, замещенную (C₁-C₆)алкильную, арильную, арил C₁-C₂)алкильную, замещенную арильную, замещенную арил (C₁-C₂)алкильную или (C₃-C₇)циклоалкильную группу. Используемый палладиевый катализатор может представлять собой палладиевый порошок (чернь) или соединение Pd(PPh₃)₄ (где Ph фенильная группа). Обычно используют соединение Pd(PPh₃)₄, проводя взаимодействие в толуоле с нагреванием в сосуде с обратным холодильником. Палладиевая чернь может быть использована с трифенилфосфином в толуоле с нагреванием в сосуде с обратным холодильником или в смеси ацетонитрита и триэтиламина при температуре порядка 100°C. Аналогичные реакции приводятся в журнале Bull. Chem. Soc. Jpn. (1987), 60, 767-768, который упоминается здесь со ссылкой.

Схема 8

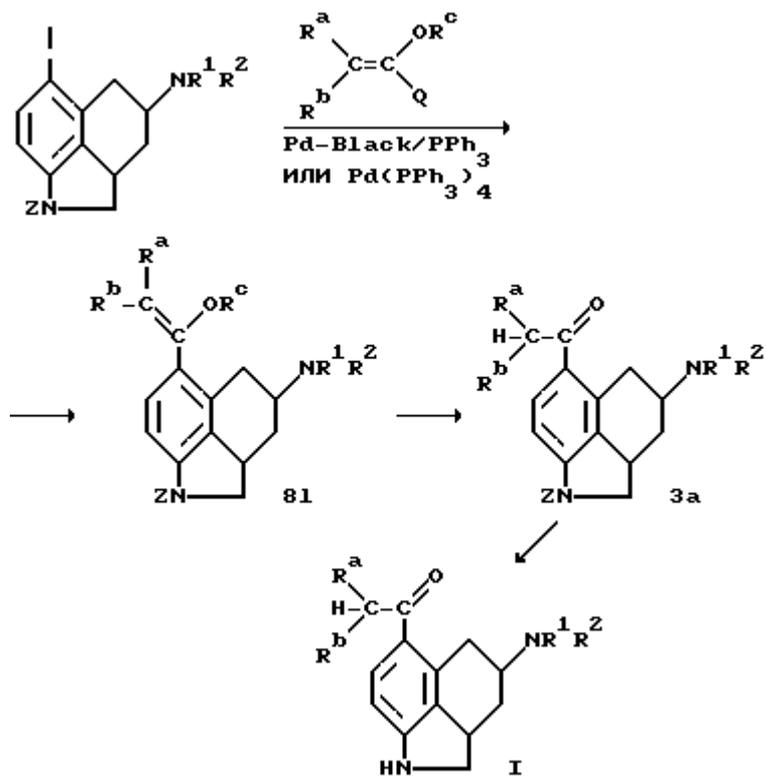
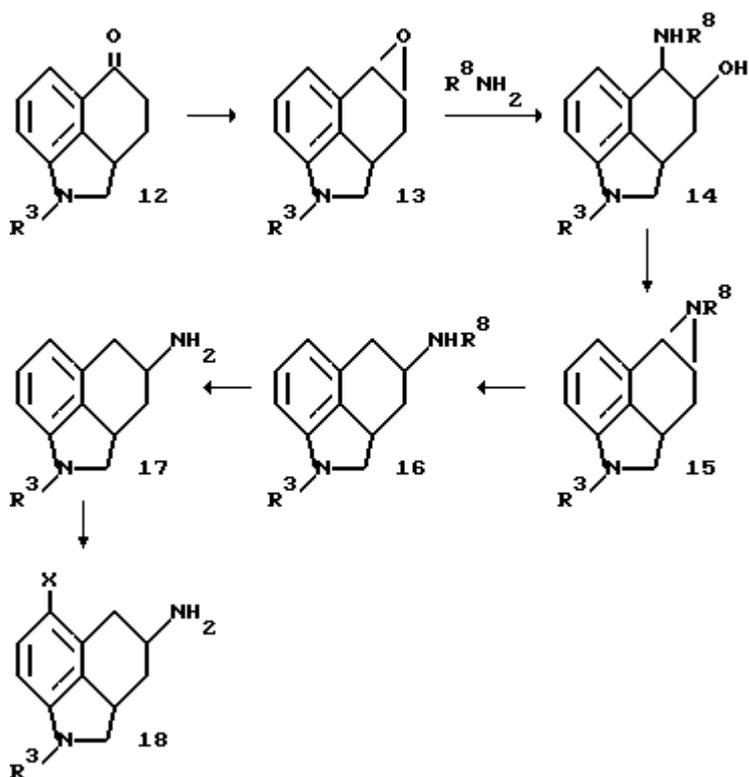


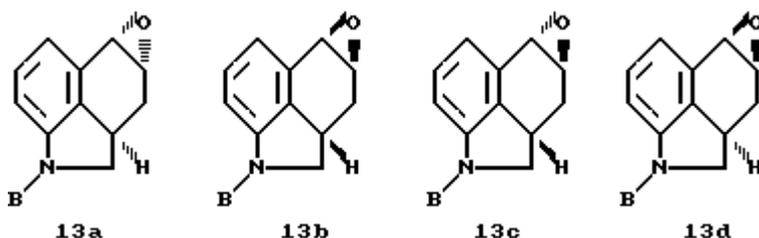
Схема 9



Способы, изображенные на схемах 1-8, могут вести к образованию смеси продуктов, требующих очистки с использованием стандартных методов очистки, например, кристаллизационными или хроматографическими способами, как это приемлемо.

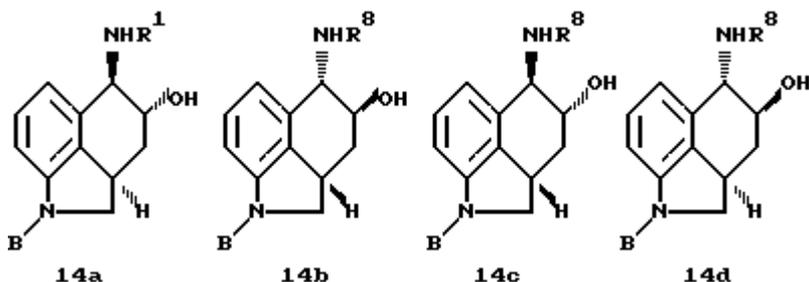
На схеме 9 проиллюстрировано получение исходного вещества, необходимого для проведения реакции по схеме 1.

Эпоксисоединения с формулой 13 известны в этой области химии, или же они могут быть получены из соединений, таких как кетон 12, что известно в этой области химии, при использовании обычных реактивов и методик. Способы получения различных разновидностей соединений с формулой 13 приводятся, например, в следующих работах: Haugh, et al. *J. Med. Chem.* 31, 1746 (1988); Nichols et al. *Org. Prep. and Proc. Int.* 9, 277 (1977); Leanna et al. *Tet. Lett.* 30, N 30, 3935 (1989). Специалистам, работающим в этой области органической химии, ясно, что существуют четыре стереоизомера с формулой 13:



Соединения с формулами 13a и 13b в совокупности рассматриваются здесь как экзоизомеры; аналогично соединения с формулами 13c и 13d являются эндоизомерами Линна (Leanna) и др. (см. выше), дает способ получения эпоксисоединений с формулой 13, которые в основном являются экзосоединениями или эндосоединениями, как это требуется. Предпочтительным исходным веществом является соединение с формулой 13, в которой R³ бензоильная группа; наиболее предпочтительным исходным соединением является смесь преимущественно экзоизомеров такового.

Аминоспирты с формулой 14 образуются при взаимодействии эпоксисоединений с формулой 13 с амином с формулой R⁸NH₂, где R⁸ может представлять собой водород, (C₁-C₄)алкильную группу или (C₁-C₄)алкильную группу, замещенную одной, двумя или тремя группами, взятыми из таких групп, как галогенсодержащая группа, нитрогруппа или фенильная группа. Такие амины являются вполне доступными. Разрыв эпоксидного кольца протекает в основном строго определенным образом с попаданием аминогруппы в положение 5 и гидроксильной группы в положение 4. Реакция является также стереоспецифической в том смысле, что стереоизомеры формулы 14a-d образуются предсказуемо соответственно из стереоизомеров формул 13a-d.



Стереоселективный синтез аминок спирта формулы 14 и, следовательно, всех последующих промежуточных веществ и продуктов, отвечающих схеме 9, может быть осуществлен использованием в основном чистого энантиомера амина с формулой R⁸NH₂, в которой группа R⁸ содержит по крайней мере один хиральный центр. Особенно предпочтительным амином является (+) или (-) 1-фенилэтиламин. Диастереомеры образующегося аминок спирта могут быть затем разделены рядом способов, известных в этой области химии, например посредством хроматографии или кристаллизации. К приемлемым растворителям, пригодным для проведения перекристаллизации, относятся растворители, такие как диэтиловый эфир, бутанол и смеси из гексана и этилацетата. Иной способ проведения стереоспецифического синтеза сводится к превращению всех диастереомеров формулы 14 в соответствующие диастереомеры формулы 15 с последующим отделением упомянутых диастереомеров формулы 15; такой альтернативный способ обсуждается ниже. Если стереоселективный синтез не является желательным, то тогда не требуется проводить разделение стереоизомеров аминок спирта формулы 13 и нет необходимости в том, чтобы амин R⁸NH₂ был оптически активным.

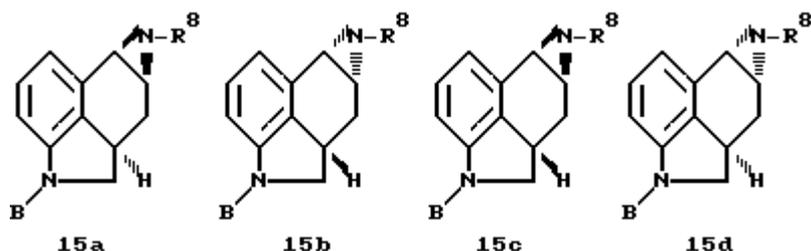
Особенно эффективный стереоселективный способ получения весьма предпочтительного соединения формулы 14, а именно 1-бензоил-4-гидрокси-5-(1-фенилэтил)амино-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз[с,d]-индола, сводится к проведению взаимодействия смеси преимущественно экзоизомеров соответствующего эпоксисоединения формулы 13 или смеси преимущественно

эндоизомеров соответствующего эпоксисоединения формулы 13 с преимущественно чистым энантиомером 1-фенилэтиламина в растворителе из бутанола и последующей избирательной кристаллизации одного из двух изомеров в аминспирте. Желательно, чтобы температура реакции находилась в области примерно от 50 до 150°C, более желательно, чтобы она находилась в области примерно от 80 до 100°C.

После завершения реакции, что устанавливают, например, способом тонкослойной хроматографии или жидкостной хроматографии, целевой аминспирт подвергают кристаллизации при температуре примерно от -20 до 40°C; предпочтительная температура для проведения кристаллизации примерно от 0 до 15°C. По этой причине данный способ является ценным, поскольку реакция и разделение стереоизомеров эффективно идут в одну стадию. Надлежащим выбором изомеров эпоксисоединения, экзо или эндоизомер, и энантиомера 1-фенилэтиламина, R- или S-соединение, можно установить, какой из стереоизомеров соединения с формулой 14 выпадает из реакционной смеси. Например, предпочтительный стереоизомер 1-бензоил-4-гидрокси-5-(1-фенилэтил)амино-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз[с, d]индола, а именно, (2a-S, 4-R, 5-R)-изомер может быть избирательно получен взаимодействием экзоэпоксисоединений с S-1-фенилэтиламином.

В этой области химии известен ряд способов образования азиридинов, таких как азиридины формулы 15, из аминспиртов, таких как аминспирты формулы 14. Двумя примерами являются использование диэтиленазодикарбоксилата и трифенилфосфина (O. Mitsunobu, *Synthesis*, январь, 1981, с. 1) и использование брома и трифенилфосфина (I. P. Jreemer, P.I. Mondron, *Synthesis*, декабрь, 1974, с. 894).

Особенно эффективный альтернативный путь по отношению к описанным выше способам сводится к обработке соединения с формулой 14 третичным амином в инертном растворителе с последующим добавлением хлористого метансульфоната. Стереоизомеры 15a-d азиридина 15 появляются соответственно из стереоизомеров формул 14a-d с сохранением конфигурации у всякого хирального центра в заместителях R³ или R⁸, а также в положении 2a:



К приемлемым третичным аминам относятся амины формулы (R⁹)N, где группы R⁹ представляют собой независимо входящие (C₁-C₄)алкильные группы. Подходящими растворителями являются хлорированные углеводороды, такие как хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод и дихлорэтан, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилолы, и простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и метил-трет-бутиловый эфир. Реакцию можно вести при температуре примерно от -35 до 45°C. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения аминспирт обрабатывают триэтиламином в хлористом метиле при температуре примерно от -20 до 0°C; затем реакционную смесь нагревают до температуры, находящейся в области примерно от 15 до 35°C, чтобы реакция завершилась. При желании продукт, представляющий собой азиридин формулы 15, может быть закристаллизован в надлежащем растворителе, таком как ацетонитрил или изопропанол, после водной обработки. Если группа R⁸ содержит по крайней мере один хиральный центр в преимущественно единственной стереоконфигурации, то тогда индивидуальные стереоизомеры азиридина формулы 15 могут быть выделены способами, такими как хроматография и кристаллизация, результатом чего является стереоспецифический синтез азиридина формулы 15 и последующих продуктов.

Азиридиновое кольцо может быть разорвано, в результате чего образуется промежуточный вторичный амин формулы 16. Широко известен ряд методов раскрытия азиридинов. Важно, однако, чтобы способ, использованный для раскрытия азиридина с целью образования вторичного амина формулы 16, был в значительной мере специфическим в отношении места разрыва, т.е. азиридин должен быть раскрыт с образованием преимущественно 4-аминосоединения, а не 5-аминосоединения. Один такой способ представляет собой каталитический гидрогенолиз, как это следует из журнальной статьи (Y. Sugi, S. Mitsui, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 43, с. 1489-1496, 1970). Катализаторы, которые являются приемлемыми, представляют собой обычные катализаторы гидрогенизации и гидрогенолиза, такие как

катализаторы на основе благородных металлов; предпочтительным катализатором является палладий. К предпочтительным растворителям относятся углеводороды, такие как гексаны и гептаны, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилолы, этилбензол и трет-бутилбензол, спирты, такие как метанол, этанол и изопропанол, и смеси растворителей, такие как уксусная кислота в смеси с упомянутыми спиртами. К растворителям, предпочтительным для получения соединения формулы 16, в которой R³ бензоильная группа и R⁸ 1-фенилэтильная группа, относятся ледяная уксусная кислота или смесь метанола с фосфорной кислотой. Источником водорода может быть водородная среда, находящаяся под давлением порядка 1 ат или выше, или источником водорода могут быть соединения, способные выступать в роли доноров водорода в каталитической транспортной гидрогенолизной реакции, такие как муравьиная кислота или гидразин. Предпочтительным источником водорода является среда из газообразного водорода, подаваемого под давлением, находящимся в области примерно от 1 до 10 ат. Температура реакции может находиться в области примерно от -20 до 80°C, предпочтительная температура проведения гидрогенолиза азиридина, в формуле которого R³-бензоильная группа и R⁸ 1-фенилэтильная группа, примерно от -20 до 0°C.

Превращение соединений формулы 15 в соединения формулы 16 идет без нарушения стереохимической конфигурации хиральных центров, находящихся в формуле 16 в положениях 2а и 4, или хиральных центров, которые могут присутствовать в каком-либо из заместителей.

При желании соединение формулы 16 может быть выделено обычными способами, такими как кристаллизация. Вторичный амин, находящийся в формуле 16 в положении 4, может быть превращен в первичный амин формулы 17 посредством ряда методов, известных в этой области органической химии, или же может быть выделен сам вторичный амин. Однако преимущественный способ состоит в превращении вторичного амина, что проще достигается обычным продолжением процесса без прерывания реакции гидрогенолиза, по которой получается соединение формулы 16. Следовательно, преимущественными растворителем и катализатором являются те же самые вещества, которые используются при получении вторичного амина формулы 16. Может оказаться желательным вести гидрогенолиз вторичного амина формулы 16 при иной температуре или ином давлении, или иных температуре и давлении, чем те, которые используются при проведении гидрогенолиза азиридина формулы 15. Применительно к гидрогенолизу предпочтительного соединения формулы 16, в которой R³ бензоильная группа и R⁸ 1-фенилэтильная группа, предпочтительной температурой является температура примерно от 50 до 60°C, а предпочтительным давлением 1-20 ат. При этих условиях гидрогенолиз соединений формулы 16 в соединения формулы 17 идет без нарушения стереохимической конфигурации хирального центра, находящегося в положении 4.

Выделение соединения формулы 17 может быть осуществлено обычными способами, такими как кристаллизация. При желании соединение формулы 17 может быть затем очищено, например, перекристаллизацией.

Соединение формулы 17 может быть галогенировано с образованием, например, 6-бром или 6-йодпроизводного 18. Йодизация соединения 17 может быть осуществлена использованием иода и ортопериодной кислоты в присутствии кислоты, такой как серная кислота или трифторуксусная кислота, в растворителе, таком как уксусная кислота. Еще один способ йодизации сводится к использованию N-йодсукцинимида в присутствии трифторуксусной кислоты. Соединение в виде 6-йодпроизводного может быть приготовлено использованием брома в уксусной кислоте или использованием N-бромсукцинимида.

Образование индола окислением индолина может быть осуществлено так, как это показано на схеме 9, т.е. на заключительном этапе образования структуры 19, или может быть осуществлено в этом процессе ранее. К надлежащим окисляющим веществам относятся диоксид марганца, палладий на углероде, диметилсульфоксид, хлористый оксалил и им подобные вещества.

В некоторых случаях реализации настоящего изобретения могут оказаться желательными или необходимыми изменения различных схем, подвергнутых здесь обсуждению. Такие изменения считаются остающимися в рамках настоящего изобретения.

Соединения формулы I могут быть получены из надлежащего соединения формулы 19 независимо от того, находится ли оно в виде смеси стереоизомеров или в виде преимущественно чистого энантиомера, посредством использования обычных реактивов и способов, хорошо известных в этой области химии. Предпочтительным промежуточным соединением у соединений, отвечающих данному изобретению, является 6-бромпроизводное формулы 19, хотя 6-йодпроизводное предпочтительнее,

если реакцию карбонилирования ведут по схеме 7. Желательно, чтобы группа R³ представляла собой блокирующую группу, такую как бензоильная группа. Аминоблокирующие группы могут быть добавлены к 4-аминозаместителю посредством использования таких способов, как способы, обнаруженные Грином (см. выше) и Бартоном (см. выше). Алкильные группы могут быть при желании добавлены к 4-аминозаместителю, что достигается использованием таких общеизвестных методов, как взаимодействие 4-амин с надлежащим галогенидом, что подвергнуто обсуждению в гл. 22 Моррисоном и Бойдом (Morrison, Boyd, Organic Chemistry, 3-е изд. Allynand Bacon, Бостон, 1973). При желании бензоильная группа может быть удалена из положения 1 посредством известных способов и произвольно замещена иными аминозащитными группами. Аминозащитные группы и алкильные группы могут быть по желанию добавлены либо до бромирования либо после него.

Исходные вещества в виде 4-амино-6-бромтетрагидробенз[с,d]индола, индола, используемые для получения соединений, отвечающих настоящему изобретению, могут быть легко получены другими способами, такими как раскрытые в патенте США N 4576959 и в патентной заявке N 0153083 Европейского патентного ведомства у Фло (Flaugh), каждый из которых фигурирует здесь в виде ссылки без детализации.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют процесс получения соединений, отвечающих настоящему изобретению. Примеры приводятся исключительно с целью иллюстрации, и они не должны восприниматься как ограничивающие рамки данного изобретения.

Термины и сокращения, используемые в приведенных примерах, имеют обычный смысл, если не оговорено особо, например, "N" нормальная концентрация или нормальность, "mmol" миллимоль, "g" грамм, "ml" или "mL" миллилитр, "M" молярное количество, "min" минуты, "Me" метильная группа, "Pr" - пропильная группа, "Et" этильная группа, "THF" тетрагидрофуран, "Et OAc" - этилацетат, "mp" температура плавления, "TLC" тонкослойная хроматография, "hr" часы, "NMR" ядерный магнитный резонанс (ЯМР), "IR" инфракрасная спектроскопия (ИК), "u.v." ультрафиолетовая спектроскопия, "m.s." - масс-спектрометрия.

Пример 1.

Получение (±)-6-(2,2-диметилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5- тетрагидробенз[с,d]индола.

А. Получение (±)-6-бром-1-триизопропилсиллил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d] индола.

К суспензии из 1,25 г (7,50 ммоль) гидрида калия (в виде 24%-ной дисперсии в минеральном масле) в 50 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляют раствор из 2,00 г (5,97 ммоль) 6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индола в 2 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 40 мин добавляют 1,90 мл (7,18 ммоль) триизопропилсиллилтрифталата. Перемешивание продолжают еще в течение часа. Смесь затем сливают в холодный раствор NaHCO₃, и продукт экстрагируют CH₂Cl₂. Этот экстракт промывают раствором NaCl и сушат над Na₂SO₄. После испарения CH₂Cl₂ остается коричневая маслянистая жидкость, которую подвергают хроматографии на 50 г силикагеля с использованием толуола, а затем смеси из этилацетата и толуола, взятых в соотношении 1: 3. Силилированный продукт, поступающий из колонки, выделяется в виде светло-коричневой жидкости с количественным выходом. При стоянии продукт медленно кристаллизуется.

Б. Получение (±)-6-(2,2-диметилпропаноил)-1-триизопропилсиллил-4-(ди-н-пропиламино)- 1,3,4,5- тетрагидробенз[с,d]индола.

Раствор из 0,50 г (1,02 ммоль) указанного выше соединения, силилированного в положении 1, в 20 мл диэтилового эфира перемешивают при -65°C с добавлением 1,50 мл (2,31 ммоль) трет-бутиллития в виде раствора (в пентане) с концентрацией 1,54 М. После перемешивания при -70°C еще в течение 30 мин быстро добавляют 0,50 мл (4,00 ммоль) хлористого 2,2-диметилпропионила. Смеси дают нагреться до -10°C. Затем в течение нескольких минут ее встряхивают с 50 мл холодного раствора NaHCO₃ и продукт экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают раствором NaCl и сушат над Na₂SO₄. После испарения эфира остается маслянистая жидкость, которую подвергают хроматографии на 7 г силикагеля с использованием смеси из этилацетата и толуола, взятых в

соотношении 1: 19, а затем той же смеси с соотношением 1:9. Продукт, выходящий из колонки, представлял собой вязкую маслянистую жидкость весом 0,375 г (выход 74%).

В. Раствор из 0,345 г (0,70 ммоль) указанного выше кетона в 7,0 мл тетрагидрофурана при 0°C обрабатывали 1,5 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. После перемешивания в течение 30 мин раствор выливали в 25 мл воды, содержащей 0,5 г винной кислоты. Этот раствор промывали CH_2Cl_2 , и эти промывочные жидкости экстрагировали свежим разбавленным раствором винной кислоты. Объединенные водные растворы делали основными, добавляя 5 н. раствор гидроксида натрия, и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 . После сушки экстракта над сульфатом натрия растворитель испаряли, и оставшуюся маслянистую жидкость подвергали хроматографии на 7 г силикагеля с использованием смеси из этилацетата и толуола, взятых в соотношении 1:9. Продукт, выходящий из колонки, кристаллизовали, растирая в порошок с гексаном. Перекристаллизацией из гексана получали 0,175 г (выход 88%) (\pm -6-(2,2-диметилпропаноила)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола с температурой плавления 92°C.

Анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$:

по теории, С 77,60; Н 9,4; N 8,23

находили, С 77,89; Н 9,37; N 8,17%

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, CDCl_3) δ 0,89 (триплет, 6Н, OCH_3 из N-пропила), 1,31 (синглет, 9Н, CCH_3 из бутила), 1,45 (секстет, 4Н, CH_2 -метил), 2,53 (триплет, 4Н, CH_2 -этил), 2,79 (дублет из дублета, 1Н, 3_{α} -Н), 2,94 (мультиплет, 2Н, 5- CH_2), 2,95 (дублет из дублета, 1Н, 3_{β} -Н), 3,21 (мультиплет, 1Н, 4_{β} -Н), 6,87 (синглет, 1Н, 2-Н), 7,09 (дублет, 1Н, 8-Н), 7,19 (дублет, 1Н, 7-Н), 7,91 (синглет, 1Н, 1-Н).

Пример 2.

Получение (\pm)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d] индола

А. Получение (\pm)-6-циано-1-триизопропилсилил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d] индола

К суспензии из 1,00 г (6,0 ммоль) гидрида калия (24%-ная дисперсия в минеральном масле) в 25 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли 0,90 г (3,20 ммоль) 6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 1,00 мл (3,72 ммоль) триизопропилсилилтрифалата. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем ее выливали в холодную воду, и продукт экстрагировали CH_2Cl_2 . Этот экстракт промывали раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания дихлорметана оставалась коричневая маслянистая жидкость, которую подвергали хроматографии на 15 г силикагеля, последовательно используя смесь гексана с толуолом, взятых в соотношении 1:1, толуол и затем смесь этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:19. Силилированный продукт, выходящий из колонки, представлял собой светло-коричневую маслянистую жидкость, весящую 0,85 г (выход 61%). При стоянии продукт медленно кристаллизовался.

Б. Получение (\pm)-6-ацетил-1-триизопропилсилил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d] индола

Раствор из 0,30 г (0,69 ммоль) указанного выше нитрила в 10 мл бензола обрабатывали 2,0 мл 1,0 М раствора бромистого метилмагния в диэтиловом эфире. Эту смесь грели при 65°C в течение 15 ч. После охлаждения избыточные количества реактива Гриньяра разлагали кристалликами льда. Смесь затем перемешивали в течение часа с 10 мл насыщенного раствора хлористого аммония. Бензольный слой отделяли, и водный слой экстрагировали свежим бензолом. Объединенные органические растворы сушили над сульфатом натрия, затем выпаривали до образования вязкой маслянистой жидкости. Эту маслянистую жидкость подвергали хроматографии на 5,0 г силикагеля, используя смесь

этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:9, а затем ту же смесь в соотношении 1:1, в результате чего получали 0,29 г (выход 93%) 6-ацетильного соединения в виде бледно-желтой маслянистой жидкости, которая при стоянии медленно кристаллизовалась.

В. Раствор из 0,10 г (0,22 ммоль) указанного выше кетона в 2,5 мл тетрагидрофурана при 0°C обрабатывали 0,5 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. После перемешивания в течение 30 мин раствор выливали в 10 мл воды, содержащей 0,2 г винной кислоты. Этот раствор промывали дихлорметаном, и эти промывочные жидкости экстрагировали свежим разбавленным раствором винной кислоты. Объединенные водные растворы подщелачивали 1 н. раствором гидроксида натрия, и продукт экстрагировали дихлорметаном. После сушки экстракта над сульфатом натрия растворитель выпаривали, в результате чего получали кристаллический остаток. Перекристаллизацией из смеси толуола с гексаном получали 0,045 г (выход 68%) (\pm -6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,д]индола с температурой плавления 148,5-150°C.

Анализом для $C_{19}H_{26}N_2O$ находили:

по теории, С 76,47; Н 8,78; N 9,39

находили, С 76,24; Н 8,85; N 9,58

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,90 (триплет, 6Н, $ССН_3$ и N-пропила), 1,48 (секстет, 4Н, $СН_2$ -метил), 1,57 (синглет, 3Н, $СОСН_3$), 2,58 (секстет, 4Н, $СН_2$ -этил), 2,78 (дублет из дублета, 1Н, 3 α -Н), 2,97 (дублет из дублета, 1Н, 3 β -Н), 3,07 (дублет из дублета, 1Н, 5 α -Н), 3,20 (мультиплет, 1Н, 4 β -Н), 3,71 (дублет из дублета, 1Н, 5 β -Н), 6,89 (синглет, 1Н, 2-Н), 7,15 (дублет, 1Н, 8-Н), 7,66 (дублет, 1Н, 7-Н), 8,00 (синглет, 1Н, 1-Н).

Пример 3.

Получение (\pm)-6-пропаноил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, д]индола

Раствор из 0,52 г (1,19 ммоль) (\pm)-6-циано-1-триизопропилсилил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,д]индола в 25 мл бензола обрабатывали 0,83 мл (1,66 ммоль) 2,0 М раствора бромистого этилмагния в диэтиловом эфире, как это делали в примере 2, часть Б. Хроматографией 1-силилированного продукта на силикагеле с использованием смеси из этилацетата и толуола, взятых в соотношении 1: 9, получали 0,40 г (выход 72%) этого вещества в виде светлой маслянистой жидкости. Обработкой этой маслянистой жидкости, находящейся в 15 мл тетрагидрофурана, 1,2 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония (в тетрагидрофуране), как и в случае примера 2, часть В, получая после проведения хроматографии на силикагеле (с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 3:7) и перекристаллизации из смеси гексана с толуолом 0,157 г (выход 59%) (\pm)-6-пропаноил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,д]индола с температурой плавления 149-150°C.

Анализом для $C_{20}H_{28}N_2O$ находили:

по теории, С 76,88; Н 9,03; N 8,96

находили, С 76,60; Н 9,27; N 8,96

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$) δ -0,91 (триплет, 6Н, $ССН_3$ из N-пропила), 1,25 (триплет, 3Н, $ССН_3$ и этил-СО), 1,48 (секстет, 4Н, $СН_2$ -метил из N-пропила), 2,58 (секстет, 4Н, $СН_2$ -этил из N-пропила), 2,78 (дублет из дублета, 1Н, 3 α Н), 3,00 (мультиплет, 3Н, 3 β Н и $СН_2$ -метил из этил-СО), 3,08 (дублет из дублета, 1Н, 5 α -Н), 3,20 (мультиплет, 1Н, 4 β -Н), 3,70 (дублет из дублета, 1Н, 5 β -Н), 6,90 (синглет, 1Н, 2-Н), 7,16 (дублет, 1Н, 8-Н), 7,68 (дублет, 1Н, 7-Н), 8,01 (синглет, 1Н, 1-Н).

Пример 4.

Получение (\pm)-6-бутаноил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d]индола

Раствор из 0,53 г (1,21 ммоль) (\pm)-6-циано-1-триизопропилсилил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d]индола в 25 мл бензола обрабатывали 0,61 мл (1,70 ммоль) 2,8 М раствора хлористого пропилмагния в диэтиловом эфире, как это делали в примере 2, часть Б. Хроматографией 1-силилированного продукта на силикагеле с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:9, получали 0,38 г (выход 65%) этого вещества в виде светлой маслянистой жидкости. Обработкой этой маслянистой жидкости, находящейся в 15 мл тетрагидрофуране, 1,3 мл 1 М раствора тетрабутиламмониевого фторида (в тетрагидрофуране), как и в случае примера 2, часть В, получали после проведения хроматографии на силикагеле (с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 3:7) и перекристаллизации из смеси толуола с гексаном 0,149 г (выход 58%) соединения (\pm)-6-бутаноил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d]индола с температурой плавления 151-153°C.

Анализом для $C_{20}H_{28}N_2O$ находили:

по теории, С 77,26; Н 9,26; N 8,58

находили, С 77,09; Н 9,39; N 8,44

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, $CDCl_3$) δ 0,91 (триплет, 6Н, $ССН_3$ из N-пропила), 1,03 (триплет, 3Н, $ССН_3$ из пропил-СО), 1,48 (секстет, 4Н, $СН_2$ -метил из N-пропила), 1,80 (секстет, 2Н, $СН_2$ -метил из пропил-СО), 2,59 (секстет, 4Н, $СН_2$ -этил из N-пропила), 2,78 (дублет из дублета, 1Н, 3α -Н), 2,97 (мультиплет, 3Н, 3β -Н и $СН_2$ -этил из пропил-СО), 3,08 (дублет из дублета, 1Н, 5α -Н), 3,20 (мультиплет, 1Н, 4β -Н), 3,68 (дублет из дублета, 1Н, 5β -Н), 6,90 (синглет, 1Н, 2-Н), 7,16 (дублет, 1Н, 8-Н), 7,67 (дублет, 1Н, 7-Н), 8,03 (синглет, 1Н, 1-Н).

Пример 5.

Получение (\pm)-6-(2-метилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидро-бенз[с, d]индола

Раствор из 0,52 г (1,19 ммоль) (\pm)-6-циано-1-триизопропилсилил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d]индола в 25 мл бензола обрабатывали 0,85 мл (1,70 ммоль) 2,0 М раствора хлористого изопропилмагния в диэтиловом эфире, как это делали в примере 2, часть Б. Хроматографией 1-силилированного продукта на силикагеле с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:9, получали 0,40 г (выход 70%) этого вещества в виде маслянистой жидкости. Обработкой 0,39 г этой маслянистой жидкости, находящейся в 15 мл тетрагидрофурана, 1,3 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония (в тетрагидрофуране), как и в случае примера 2, часть Б, получали после проведения хроматографии на силикагеле (с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 3:7) и перекристаллизации из смеси толуола с гексаном 0,106 г (выход 40%) (\pm)-6-(2-метилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d]индола; точка плавления 127,5-128°C.

Анализом для $C_{21}H_{30}N_2O$ находили:

по теории, С 77,26; Н 9,26; N 8,58

находили, С 77,03; Н 9,02; N 8,53

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, ДМСО (диметилсульфоксид) - d_6) δ 0,87 (триплет, 6Н, $ССН_3$ из N-пропила), 1,07 (дублет, 3Н, $ССН_3$ из изопропил-СО), 1,12 (дублет, 3Н, $ССН_3$ из изопропил-СО), 1,41 (секстет, 4Н, $СН_2$ -метил из N-пропила), 2,51 (мультиплет, 4Н, $СН_2$ -этил из N-пропила), 2,70 (дублет, из дублета, 1Н, 3α -Н), 2,87 (дублет из дублета, 1Н, 3β -Н), 2,95 (дублет из дублета), 1Н, 5α -Н),

3,03 (мультиплет, 1H, 4 β -H), 3,43 (дублет, 1H, 5 β -H), 3,57 (септет, 1H, CH (метил)₂), 7,04 (синглет, 1H, 2-H), 7,18 (дублет, 1H, 8-H), 7,60 (дублет, 1H, 7-H), 10,92 (синглет, 1H, 1-H).

Пример 6.

Получение (\pm)-6-бензоил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d] индола

Берут 0,48 мл (4,14 ммоль) хлористого бензоила вместо хлористого диметилпропаноила и повторяют ацилирование по способу, описанному в примере 1 (часть Б). Проводя хроматографию на силикагеле с использованием толуола, а затем смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:9, получают 1-силилированный продукт в виде маслянистой жидкости. Обработывая эту маслянистую жидкость, находящуюся в 15 мл тетрагидрофурана, 2,5 мл 1 М раствора фтористого тетрабутиламмония (в тетрагидрофуране), как это делали в примере 2, часть В, получали после проведения хроматографии на силикагеле (с использованием смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 3:7) и перекристаллизации из смеси толуола с гексаном 0,046 г (выход 11%) (\pm)-6-бензоил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индола с температурой плавления 149,5-150,5°C.

Анализом для C₂₄H₂₈N₂O находили:

по теории, С 79,96; Н 7,83; N 7,77

находили, С 79,77; Н 7,79; N 8,02

Получали следующий спектр ЯМР: (300 МГц, CDCl₃) δ 0,87 (триплет, 6H, CCH₃), 1,44 (секстет, 4H, CH₂-метил), 2,50 (триплет, 4H, CH₂-этил), 2,82 (дублет из дублета, 1H, 3 α -H), 3,00 (мультиплет, 2H, 3 β H и 5 α H), 3,22 (мультиплет, 1H, 4 β H), 3,28 (дублет из дублета, 1H, 5 β H), 6,93 (синглет, 1H, 2-H), 7,14 (дублет, 1H, 8-H), 7,36 (дублет, 1H, 7-H), 7,46 (триплет, 2H, фенил), 7,56 (триплет, 1H, фенил), 7,82 (дублет, 2H, фенил), 8,02 (синглет, 1H, 1-H).

Пример 7.

Получение (4R)-(+)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола

А. Смесь из 1-бензоил-4,5-(эндо)эпокси-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз[с,d] индола (21 г, 0,076 моля) и (+)-R-1-фенэтиламина (18 г, 0,15 моля) в 400 мл н-бутанола грели в сосуде с обратным холодильником в среде азота в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получили 30 г маслянистой жидкости в виде равной смеси двух диастереоизомерных аминоспиртов.

Смесь аминоспиртов растворяли в 300 мл дихлорметана, и сразу же в среде азота добавляли триэтиламин (30 г, 0,225 моля). Реакционную смесь охлаждали до -10°C, затем медленно по каплям добавляли MS Cl (12,9 г, 0,011 моля). Скорость добавления была такой, чтобы температура реакции поддерживалась в области от -10 до 5°C. После завершения добавления MS Cl реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при -5°C, а затем 30 мин при температуре окружающей среды. К реакционной смеси добавляли 200 мл воды, и смесь перемешивали. Раствор CH₂Cl₂ отделяли и последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический раствор сушили (MgSO₄) и концентрировали досуха, получая смесь двух диастереоизомерных азиридинов. Смесь разделяли препаративной жидкостной хроматографией высокого давления (силикагель, смесь гексанов с этилацетатом изменяющегося состава). Элюируемый первым диастереоизомер азиридинов обозначали как изомер 1; получали 6,6 г, температура плавления составляла 162-163°C из изопропанола. Элюируемый вторым диастереоизомер обозначали как изомер 2; получали 7,4 г, температура плавления составляла 144-145°C из изопропилового спирта.

Б. Получение (2aR, 4R)-4-амино-1-бензоил-1,2,2а,3,4,5-гексагидробенз[с, d]индола

Раствор азиридинового изомера 1 (9,4 г, 0,025 моля) в 90 мл ледяной уксусной кислоты гидрогенизировали при давлении 60 фунт/кв дюйм (4,22 кг/см²) и температуре 60°C на 5%-ном палладиевом катализаторе, нанесенном на углерод, в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали,

и фильтрат выпаривали до образования остаточной маслянистой жидкости. Остаток растворяли в 1 н. растворе HCl, и подкисленную смесь экстрагировали один раз этилацетатом. Кислый раствор делали щелочным, добавляли концентрированный гидроксид аммония. Основную смесь экстрагировали дихлорметаном. Раствор дихлорметана промывали рассолом и сушили (сульфат магния). Органический раствор выпаривали досуха, получая 5,2 г (2aR, 4R)-4-амино-1-бензоил-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола в виде маслянистой жидкости.

В. Получение (2aR, 4R)-4-амино-1-бензоил-6-бром-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола

Раствор (2aR, 4R)-4-амино-1-бензоил-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола (5,2 г, 0,019 моля) и ацетата натрия (6,2 г, 0,076 моля) в 40 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл метанола охлаждали до 10°C. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор брома (3 г, 0,019 моля) в 10 мл ледяной уксусной кислоты. При добавлении брома температуру реакции поддерживали на уровне 10°C. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение часа. Растворители выпаривали, и остаток растворяли в воде. Подкисленный раствор делали щелочным, добавляя холодный 50%-ным водный раствор гидроксида натрия. Основную смесь экстрагировали дважды дихлорметаном. Органический раствор промывали рассолом, сушили (сульфат магния) и концентрировали в вакууме, получая 6,8 г (2a, R, 4R)-6-бромсоединения в виде маслянистой жидкости.

Г. Получение (2aR, 4R)-1-бензоил-6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

Реакционную смесь из (2aR, 4R)-4-амино-1-бензоил-6-бром-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола (6,8 г, 0,019 моля), K₂CO₃ (8,28 г, 0,06 моля) и н-пропилиодида (10,2 г, 0,06 моля) в 200 мл ацетонитрила перемешивали в сосуде с обратным холодильником при температуре образования флегмы в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате, и раствор экстрагировали разбавленной хлористоводородной кислотой. Кислый раствор делали щелочным, вводя концентрированный гидроксид аммония. Основную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор промывали рассолом и сушили (сульфат магния). Этилацетат выпаривали, получая в остатке маслянистую жидкость. Хроматографией (силикагель, этилацетат) получали продукт в количестве 2,4 г.

Д. Получение (2aR, 4R)-1-бензоил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола

К раствору (2aR, 4R)-1-бензоил-6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз [с,d]индола (2,4 г, 5 ммоль) в 100 мл диметилформамида добавляли CuCN (1,34 г, 15 ммоль) и CuI (2,85 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с нагреванием в сосуде с обратным холодильником в среде азота в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 500 мл воды. Осадок собирали и промывали несколько раз водой. Осадок суспендировали в разбавленном растворе гидроксида аммония и превращали в шлам, используя этилацетат. Всю смесь фильтровали через целитовую набивку. Раствор этилацетата отделяли и промывали рассолом. Раствор этилацетата сушили (сульфат магния) и концентрировали до сухого состояния, получая 1,7 г нитрила в виде маслянистой жидкости.

Е. Получение (2aR, 4R)-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола

К перемешиваемому раствору, состоящему из 1,7 г (4,4 ммоль) (2aR, 4R)-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз[с, d]индо- ла в 25 мл тетрагидрофурана и охлажденному до -78°C в среде азота, добавляли 5,5 мл (8,8 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем позволяли ей нагреться до -20°C. К реакционной смеси добавляли 20 мл 1 н. раствора хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали один раз диэтиловым эфиром. Кислый раствор делали щелочным, добавляя холодный 5 н. раствор гидроксида натрия. Основную смесь экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенный органический раствор промывали насыщенным раствором хлористого натрия. Раствор дихлорметана сушили над сульфатом магния и выпаривали, получая 1,3 г маслянистой жидкости. Хроматографией этой маслянистой жидкости на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента получали 1 г (выход 80%) продукта в виде маслянистой жидкости.

Ж. Получение (2aR, 4R)-1-третил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола

К раствору (2aR, 4R)-1-третил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола (1 г, 3,5 ммоль) и триэтиламина (354 мг, 3,5 ммоль) в 50 мл хлористого метилена добавляли раствор

хлористого трифенилметила (хлористого тритила) (0,98 г, 3,5 ммоль) в 10 мл хлористого метилена, делая это по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали водой и холодным 1 н. раствором хлористоводородной кислоты. Органический раствор промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным рассолом. Органический раствор сушили (сульфат магния) и концентрировали до сухого состояния в вакууме, получая остаток. Остаток превращали в шлам, смешивая с теплыми гексанами, охлаждали и фильтровали для удаления нерастворенных веществ. Фильтрат концентрировали до образования маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость подвергали хроматографии (силикагель, 20%-ный раствор этилацетата в гексанах), в результате чего получали 1,5 г (2aR, 4R)-1-тритил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

3. Получение (2aR, 4R)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола

Раствор, состоящий из 1,6 г (3 ммоль) (2aR, 4R)-1-тритил-6-циано-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола в 100 мл тетрагидрофурана, обрабатывали 20 мл 2,0 М раствора бромистого метилмагния в диэтиловом эфире. Реакционную смесь грели в сосуде с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, и избыточные количества реактива Гриньяра разлагали, добавляя насыщенный раствор хлористого аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический раствор выпаривали до образования маслянистой жидкости. Маслянистую жидкость растворяли в 25 мл н. раствора хлористоводородной кислоты, и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Кислый раствор делали щелочным, добавляя с избытком концентрированный раствор гидроксида аммония. Основную смесь экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенный органический раствор промывали один раз насыщенным раствором хлористого натрия и сушили над сульфатом магния. Этилацетатный раствор выпаривали, получая 0,9 г маслянистой жидкости. Хроматографией этой маслянистой жидкости на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента получали 600 мг продукта. Перекристаллизацией из гексанов получали 228 мг (-)-кетона.

Температура плавления составляла $85-86^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4,94$ (CH_3OH).

И. Образование тетрагидробенз[с,d]индола

Раствор, состоящий из 0,11 г (0,37 ммоль) (2a, S 4R)-(+)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола и 0,12 г (1 ммоль) индола в 5 мл тетрагидрофурана, перемешивали при 0°C , добавляя 0,075 г (0,21 ммоль) бензолселенинового ангидрида. Раствор перемешивали в течение 4 ч при 25°C . Затем его выливали в разбавленный раствор винной кислоты и промывали дихлорметаном. Водный раствор делали основным, добавляя 1 н. раствор гидроксида натрия, и экстрагировали дихлорметаном. Из спектра ЯМР, проведенного на маслянистой жидкости, полученной после выпаривания дихлорметана, следовало, что окисление проходило лишь примерно на 30%. Обработку бензолселениновым ангидридом повторяли. Из результатов проведения тонкослойной хроматографии следовало, что все еще присутствует небольшое количество исходного вещества. Обработку бензолселениновым ангидридом проводили в третий раз; к этому моменту брали не более половины окислителя. Сырой продукт подвергали хроматографии на силикагеле (3 г), используя смесь этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1: 9, а затем ту же смесь с соотношением 1:4, затем проводили перекристаллизацию из смеси толуола с гексаном. Очищенный продукт весил 0,033 г (выход 30%); температура плавления составляла $135,5-136^\circ\text{C}$.

Анализом для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ находили:

по теории, С 76,47; Н 8,78; N 9,39

находили, С 76,31; Н 8,97 N; 9,40.

Спектр ЯМР был идентичным спектру рацемата.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +118$ (с=5 мг/мл CH_3OH).

Пример 8.

Получение (4S)-(-)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола

Раствор, содержащий примерно 0,15 г (0,50 ммоль) (2aR, 4S)-(-)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола в 10 мл дихлорметана, подвергали ультразвуковой обработке (50-55 кГц) в присутствии 1 г диоксида марганца в течение 5 ч. Окислитель удаляли фильтрованием через целит, и ультразвуковую обработку повторяли, введя 1 г свежего диоксида марганца. Сырой продукт, полученный после фильтрования и удаления растворителя, подвергали хроматографии на 3 г силикагеля, используя смесь этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 1:9, затем проводили перекристаллизацию из смеси толуола с гексаном. Очищенный (4S)-(-)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индол весил 0,020 г (выход 13%); температура плавления составляла 133-134,5°C.

Анализом для C₁₉H₂₆N₂O находили:

по теории, С 76,47; Н 8,78; N 9,39

находили, С 76,30; Н 9,05 N; 9,39.

Спектр ЯМР был идентичным спектру рацемата.

$[\alpha]_D^{25} = -121$ (с=10 мг/мл CH₃OH).

Пример 9.

Получение (4R)-(+)-6-(2-метилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола

Раствор, содержащий 0,50 г (1,52 ммоль) (2aS, 4R)-(+)-6-(2-метилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола в 50 мл гексана, подвергали ультразвуковой обработке (50-55 кГц) в присутствии 2,0 г диоксида марганца в течение 6,5 ч. Сырой продукт, полученный после фильтрования и удаления растворителя, подвергали хроматографии на 3 г силикагеля при использовании смеси этилацетата с толуолом, взятых в соотношении 3:7, затем перекристаллизации из смеси толуола с гексаном. Очищенный (4R)-(+)-6-(2-метилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индол весил 0,120 г (выход 24%); температура плавления составляла 148-150°C.

Анализом для C₂₁H₃₀N₂O находили:

по теории, С 77,26; Н 9,26; N 8,58

находили, С 77,15; Н 9,28; N 8,69

Спектр ЯМР был идентичным спектру рацемата

$[\alpha]_D^{25} = +87$ (с=1, CH₃OH),

Пример 10.

Получение (4R)-(+)-6-бензоил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола

Раствор, содержащий 0,15 г (0,41 ммоль) (2aS, 4R)-(+)-6-бензоил-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2а, 3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола в 15 мл гексана, подвергали ультразвуковой обработке (50-55 кГц) в присутствии 0,60 г диоксида марганца в течение 4,5 ч. Вводили еще одну загрузку диоксида марганца в количестве 0,15 г, и обработку продолжали еще 2 ч. Сырой продукт, полученный после фильтрования и удаления растворителя, подвергали хроматографии на 3 г силикагеля при использовании смеси этилацетата с толуолом, взятых в количестве 3:7; затем проводили перекристаллизацию из смеси толуола с гексаном. Очищенный (4R)-(+)-6-бензоил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индол весил 0,050 г (выход 34%); температура плавления составляла 132,5-134°C.

Анализом для C₂₄H₂₈N₂O находили:

по теории, С 79,96; Н 7,83; N 7,77

находили, С 79,81; Н 7,68; N 7,60.

Спектр ЯМР был идентичным спектру рацемата

$[\alpha]_D^{25} = +122$ (с=1, CH₃OH).

Пример 11.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-иод-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола.

К смеси (2aR, 4S)-4-амино-1-бензоил-6-иод-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола (4 г, 0,01 моля) и циклопропилкарбоксальдегида (3 г, 0,043 моля) в 100 мл метанола добавляли 1,26 г (0,02 моля) цианборгидрида натрия. рН получившегося в результате раствора доводилось до 7 с использованием уксусной кислоты, и получившийся в результате раствор перемешивался затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч добавлялась 5 Н гидроокись натрия для подщелачивания реакционного раствора, который затем концентрировался в вакууме. Концентрированный раствор экстрагировался затем дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись и затем экстрагировались 5 Н раствором соляной кислоты с последующим экстрагированием водой. Кислотные и водные экстракты объединялись и подщелачивались концентрированным раствором гидроокиси аммония. Получающийся в результате раствор затем экстрагировался дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты снова объединялись и получающийся в результате раствор промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался досуха в вакууме, давая 3,7 г целевого соединения в виде масла.

ЯМР: (300 МГц, CDCl₃) δ при 0,1 (м. 4Н), 0,5 (м. 4Н), 0,95 (м. 2Н), 1,4 (д. д. 1Н), 2,3 (м. 1Н), 2,4 (м. 2Н), 2,5 (м. 2Н), 2,7 (д.д. 1Н), 3,2 (д.д. 1Н), 3,4 (м. 1Н), 3,6 (м. 1Н), 3,6 (т. 1Н), 4,4 (м. 1Н), 7,5 (м. 7Н).

Пример 12.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-циано-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола.

К раствору 3,7 г (7 ммоль) диметилформамида добавлялись 1,8 г (21 ммоль) цианида меди и 4,6 г (21 ммоль) иодида меди. Получившийся раствор перемешивался при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор вливался в 500 мл воды. Получающийся в результате осадок извлекался с помощью фильтрования и промывался несколько раз дополнительно водой. Осадок затем суспендировался в разбавленном растворе гидроокиси аммония и добавлялся этилацетат. Получающаяся в результате суспензия фильтровалась затем через целит. Фильтрат разделялся на органический и водный слои и органический слой промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха с получением 2,7 г целевого соединения в виде масла.

ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ при 0,1 (м. 4Н), 0,5 (м. 4Н), 0,95 (м. 2Н), 1,4 (д. д. 1Н), 2,3 (м. 1Н), 2,4 (м. 2Н), 2,5 (м. 2Н), 2,7 (д.д. 1Н), 3,2 (д.д. 1Н), 3,4 (м. 1Н), 3,6 (м. 1Н), 3,6 (т. 1Н), 4,4 (м. 1Н), 7,5 (м. 7Н).

Пример 13.

Получение (2aR, 4S)-6-циано-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола

К холодному (-78°C) раствору 2,7 г (6,6 ммоль) соединения из примера 12 в атмосфере азота добавлялось 8,3 мл (13 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане. Получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 30 мин и затем оставлялся медленно подогреваться до -20°C. Как только температура реакционного раствора достигала -20°C, добавлялось 20 мл 1 Н раствора соляной кислоты. Получающийся в результате раствор затем экстрагировался диэтиловым эфиром для удаления примесей. Очищенный раствор подщелачивался с использованием холодной 5 Н гидроокиси натрия и затем экстрагировался дважды метиленхлоридом. Метиленхлоридные экстракты объединялись и затем промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме досуха, давая 2,2 г целевого соединения

в виде масла. Это масло в дальнейшем очищалось с помощью хроматографии над силикагелем с использованием этилацетата в качестве элюента, давая 1,4 г целевого соединения также в виде масла.

ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ при 0,15 (м. 4H), 0,5 (м. 4H), 0,95 (м. 2H), 1,4 (д. д. 1H), 2,2-2,8 (м. 1H; м. 4H; м. 1H), 3,1 (д.д. 1H), 3,2 (м. 1H; м. 1H), 3,3 (м. 1H), 3,7 (м. 1H), 3,8 (шир. с. 1H), 6,4 (д. 1H), 7,3 (д. 1H).

Пример 14.

Получение (2aR, 4S)-1-третил-6-циано-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

К раствору 1,4 г (4,6 ммоль) соединения из примера 13 и 0,51 г (4,5 ммоль) триэтиламина в 50 мл метиленхлорида добавлялся по каплям раствор 1,4 г (4,5 ммоль) третилхлорида в 20 мл метиленхлорида. Получающийся в результате раствор перемешивался в течение 16 ч при комнатной температуре. Через 16 ч реакционный раствор экстрагировался водой и холодным 1 Н раствором соляной кислоты для удаления примесей. Очищенный метиленхлоридный раствор затем промывался насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха, давая остаток. Остаток суспендировался в теплом гексане и получающаяся в результате суспензия охлаждалась и затем фильтровалась для удаления нерастворимых остатков. Фильтрат затем концентрировался в вакууме, давая 2,5 г целевого соединения в виде масла.

ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ при 0,2 (м. 4H), 0,7 (м. 4H), 0,95 (м. 2H), 1,4 (д. д. 1H), 2,5 (м. 1H), 2,7-3,0 (м. 4H), 3,1 (д.д. 1H), 3,2-3,6 (м. 1H; м. 1H), м. 1H), 3,9 (т. 1H), 4,3 (м. 1H), 5,6 (д. 1H), 7,0 (д. 1H), 7,2-7,5 (м. 15H).

Пример 15.

Получение (-)(2aR, 4S)-6-ацетил-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола

К раствору 2,5 г (4,6 ммоль) соединения примера 14 в 50 мл тетрагидрофурана добавлялось 20 мл 2,0 М бромистого метилмагния в растворе диэтилового эфира. Получающийся в результате реакционный раствор нагревался до температуры дефлегмации и перемешивался при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Через 16 ч, реакционный раствор охлаждался и затем гасился 50 мл 5 Н раствора соляной кислоты (с одновременным нагреванием в течение 30 мин на паровой бане). Погашенный раствор затем экстрагировался этилацетатом. Водно-кислотная фаза подщелачивалась с использованием концентрированного раствора гидроксида аммония и затем экстрагировалась (дважды) этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись, промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме, давая 1,5 г масла. Хроматография этого масла на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента давала 0,95 г целевого соединения. Перекристаллизация его из гексана давала очищенное целевое соединение, имеющее т.пл. 139-140°C.

$[\alpha]_D^{25}(\text{MeOH}) = -48,96$.

Пример 16.

Получение (-)(4R)-6-ацетил-4-(ди-циклопропилметиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d]индола.

Смесь 700 мг (2,2 ммоль) соединения примера 15 и 3 г MnO_2 в 100 мл гексана обрабатывалась ультразвуком в течение двух часов с одновременным нагреванием до температуры дефлегмации. Через два часа реакционная смесь фильтровалась через целит и получающийся в результате фильтрат концентрировался досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток подвергался хроматографии (мгновенной хроматографии колонка, силикагель, этилацетат), давая 250 мг целевого соединения. Перекристаллизация из гексана давала 165 мг очищенного целевого соединения.

Т.пл. 141-142°C.

$[\alpha]_D^{25}(\text{MeOH}) = -117,93$.

Пример 17.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-иод-4-(1-н-пропил-3-фениламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

К смеси (2aR, 4S)-4-амино-1-бензоил-6-иод-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с, d] индола (4 г, 0,01 моля) и гидроцинамальдегида (1,47 г, 0,011 моля) в 100 мл метанола добавлялся 691 мг (0,011 моля) цианборгидрида натрия. Значение pH получающегося в результате раствора доводилось до 7 с использованием уксусной кислоты и получающийся в результате раствор затем перемешивался при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч добавлялась 5 Н гидроокись натрия для подщелачивания реакционного раствора, который затем концентрировался в вакууме. Концентрированный раствор затем экстрагировался дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись и затем экстрагировались 5 Н раствором соляной кислоты с последующим экстрагированием водой. Кислотный и водный экстракты объединялись и подщелачивались концентрированным раствором гидроокиси аммония. Получающийся в результате раствор затем экстрагировался дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты снова объединялись и получающийся в результате раствор промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался досуха в вакууме, давая 3,7 г неочищенного целевого соединения в виде масла. Хроматография данного масла на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента давала 2,5 г очищенного целевого соединения.

Пример 18.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-иод-4-(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил(амино) -1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола.

К раствору 2,5 г (4,8 ммоль) соединения примера 17 в 100 мл ацетонитрила добавлялось 1,38 г (0,01 моля) карбоната калия и 1,7 г (0,01 моля) н-пропилиодида. Получающаяся в результате смесь перемешивалась при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Через 16 ч реакционная смесь фильтровалась и затем концентрировалась досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток растворялся в этилацетате, давая раствор, который затем промывался насыщенным соляным раствором и затем сушился над сульфатом магния. Высушенный раствор концентрировался досуха в вакууме, давая масло. Хроматография (силикагель, 3/2 этилацетат/гексан в качестве элюента) этого масла давала 2,4 г целевого соединения в виде масла.

Пример 19

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-циано-4-(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил)амино)-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола

К раствору 2,4 г (4,3 ммоль) соединения примера 18 в 70 мл диметилформамида добавляли 1,16 г (13 ммоль) цианида меди и 2,47 г (13 ммоль) иодида меди. Получающийся в результате раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор вливался в 500 мл воды. Получающийся в результате осадок отделялся фильтрованием и промывался несколько раз дополнительным количеством воды. Осадок затем суспендировался в разбавленном растворе гидроокиси аммония и добавлялся этилацетат. Получающаяся в результате суспензия затем фильтровалась через целит. Фильтрат разделялся на органический и водный слои и органический слой промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха, давая неочищенное целевое соединение в виде масла. Хроматография (силикагель, 3/2 этилацетат/гексан в качестве элюента) этого масла давала 1,5 г очищенного целевого соединения также в виде масла.

Пример 20.

Получение (2aR, 4S)-6-циано-4-(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил)амино/-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

К охлажденному (-78°C) раствору 1,5 г (3,2 ммоль) соединения примера 19 в атмосфере азота в 70 мл тетрагидрофурана добавлялось 4,0 мл (6,4 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане.

Получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 30 мин и затем оставлялся для постепенного нагрева до -20°C . Как только температура реакционного раствора достигала -20°C , добавлялось 20 мл 1Н раствора соляной кислоты. Получающийся в результате раствор затем экстрагировался диэтиловым эфиром для удаления примесей. Очищенный раствор подщелачивался с использованием холодной 5 Н гидроокиси натрия и затем экстрагировался дважды метилхлоридом. Метиленхлоридные экстракты объединялись и затем промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме досуха, давая неочищенное целевое соединение в виде масла. Это масло в дальнейшей очищалось с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 3/2 этилацетат/гексан в качестве элюента, давая 0,9 г целевого соединения также в виде масла.

Пример 21.

Получение (2aR, 4S)-1-третил-6-циано-4-/(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил)амино/-1,2,2a,3,4,5 - гексагидробенз[c,d]индола.

К раствору 0,9 г (2,5 ммоль) соединения примера 20 и 253 мг (2,5 ммоль) триэтиламина в 50 мл метилхлорида по каплям добавлялся раствор 700 мг (2,5 ммоль) третилхлорида в 20 мл метилхлорида. Получающийся в результате раствор перемешивался в течение 16 ч при комнатной температуре. Через 16 ч реакционный раствор экстрагировался водой и холодным 1 Н раствором соляной кислоты для удаления примесей. Очищенный метилхлоридный раствор затем промывался насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха, давая остаток. Остаток суспендировался в теплом гексане и получающаяся в результате суспензия охлаждалась и затем фильтровалась для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат затем концентрировался в вакууме, давая 1,4 г целевого соединения в виде пены.

Пример 22.

Получение (2aR, 4S)-6-ацетил-4-/(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил)амино/ -1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз [c,d]индола.

К раствору 1,4 г (2,3 ммоль) соединения из примера 21 в 100 мл тетрагидрофурана добавлялось 20 мл 2,0 М бромистого метилмагния в растворе диэтилового эфира. Получающийся в результате реакционный раствор нагревался до температуры дефлегмации и перемешивался при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор охлаждался и затем гасился путем добавления насыщенного раствора хлористого аммония. Погашенный раствор затем экстрагировался этилацетатом и экстракт концентрировался досуха в вакууме, давая масло. Данное масло растворялось в 50 мл 5 Н раствора соляной кислоты (одновременно с перемешиванием в течение 30 мин при комнатной температуре). Кислый раствор подщелачивался с использованием концентрированного раствора гидроокиси аммония и затем экстрагировался (дважды) этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись, промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме, давая масло. Хроматография данного масла на силикагеле с использованием 1/1 этилацетат/гексан в качестве элюента давала 500 мг целевого соединения в виде масла.

Пример 23.

Получение (-)(4R)-6-ацетил-4-/(н-пропил)(1-н-пропил-3-фенил)амино-1,3,4,5 -тетрагидробенз[c,d] индола.

Смесь 500 мг (1,3 ммоль) соединения примера 22 и 2 г MnO_2 в 100 мл метилхлорида обрабатывалась ультразвуком в течение четырех часов с одновременным нагреванием до температуры дефлегмации. Через четыре часа реакционная смесь фильтровалась через целит и получающийся в результате фильтрат концентрировался досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток подвергался хроматографии (колонка мгновенной хроматографии, силикагель, 1/1 этилацетат/гексан), давая 100 мг целевого соединения. Перекристаллизация из гексана давала 55 мг очищенного целевого соединения. Т.пл. $102-103^{\circ}\text{C}$.

MS (FD) 374°.

Анализ для C₂₅H₃₀N₂O

Вычислено, С 80,18; Н 8,07; N 7,48

Найдено, С 80,42; Н 8,25 N; 7,58.

Пример 24

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-иод-4-фенэтиламино-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с,d]индола.

К смеси (2aR, 4S)-4-амино-1-бензоил-6-иод-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[с, d]индола (4 г, 0,01 моля) и фенилацетальдегида (1,32 г, 0,011 моля) в 100 мл метанола добавляли 691 мг (0,011 моля) цианборгидрида натрия. Значение pH получающегося в результате раствора доводилось до 7 с использованием уксусной кислоты и затем получающийся в результате раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч добавлялась 5 Н гидроокись натрия для подщелачивания реакционного раствора, который затем концентрировался в вакууме. Концентрированный раствор затем экстрагировался дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись и затем экстрагировались 5 Н раствором соляной кислоты с последующим экстрагированием водой. Кислотный и водный экстракты объединялись и подщелачивались концентрированным раствором гидроокиси аммония. Получающийся в результате раствор экстрагировался затем дважды этилацетатом. Этилацетатные экстракты снова объединялись и получающийся в результате раствор промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался досуха в вакууме, давая неочищенное целевое соединение в виде масла. Хроматография данного масла на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента давала 4,2 г целевого соединения в виде масла.

Пример 25.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-иод-4-(н-пропил)(фенэтил)амино -1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз[с,d] индола.

К раствору 4,2 г (8,3 ммоль) соединения примера 24 в 100 мл ацетонитрила добавляли 2,76 г (0,02 моля) карбоната калия и 3,4 г (0,02 моля) н-пропилиодида. Получающаяся в результате смесь перемешивалась при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Через 16 ч реакционная смесь фильтровалась и затем концентрировалась досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток растворялся в этилацетате, давая раствор, который затем промывался насыщенным солевым раствором и затем сушился над сульфатом магния. Высушенный раствор концентрировался досуха в вакууме, давая масло. Хроматография (силикагель, этилацетат в качестве элюента) данного масла давала 3,1 г целевого соединения в виде масла.

Пример 26.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-циано-4-(н-пропил)(фенэтил)амино/-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[с,d] индола

К раствору 3,1 г (5,6 ммоль) соединения примера 25 в 70 мл диметилформамида добавляли 1,52 г (17 ммоль) цианистой меди и 3,23 г (17 ммоль) иодистой меди. Получающийся в результате раствор перемешивался при температуре дефлегмации в атмосфере азота в течение 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор вливался в 500 мл воды. Получающийся в результате осадок выделялся при помощи фильтрования и промывался несколько раз дополнительным количеством воды. Осадок затем суспендировался в разбавленном растворе гидроокиси аммония и добавлялся этилацетат. Получающаяся в результате суспензия фильтровалась через целит. Фильтрат разделялся на органический и водный слои и органический слой промывался насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха, давая 3,1 г целевого соединения в виде масла.

Пример 27.

Получение (2aR, 4S)-6-циано-4-(н-пропил)(фенэтил)амино/-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

К охлажденному раствору (-78°C) 3,1 г (5,6 ммоль) соединения примера 26 в атмосфере азота в 100 мл тетрагидрофурана добавляли 6,9 мл (11 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане.

Получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 30 мин и затем оставлялся для постепенного нагрева до -20°C . Как только температура реакционного раствора достигала -20°C добавлялось 20 мл 1 Н раствора соляной кислоты. Получающийся в результате раствор экстрагировался затем диэтиловым эфиром для удаления примесей. Очищенный раствор подщелачивался с использованием охлажденной 5 Н гидроокиси натрия и затем экстрагировался дважды метиленхлоридом. Метиленхлоридные экстракты объединялись и затем промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме досуха, давая остаточное масло. Хроматография этого масла на силикагеле с использованием смеси 1/1 этилацетат/гексан в качестве элюента давала 1,1 г целевого соединения.

Пример 28.

Получение (2aR, 4S)-1-тримил-6-циано-4-/(н-пропил)(фенэтил)амино /-1,2,2a,3,4,5-гексагидробенз[c,d]индола

К раствору 1,1 г (3,1 ммоль) соединения примера 27 и 313 мг (3,1 ммоль) триэтиламина в 500 мл метиленхлорида по каплям добавлялся раствор 865 мг (3,1 ммоль) тримилхлорида в 20 мл метиленхлорида. Получающийся в результате раствор перемешивался в течение 16 ч при комнатной температуре. Через 16 ч реакционный раствор экстрагировался водой и холодным 1 Н раствором соляной кислоты для удаления примесей. Очищенный метиленхлоридный раствор затем промывался насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлористого натрия, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался в вакууме досуха, давая остаток. Этот остаток суспендировался в теплом гексане и получающаяся в результате суспензия охлаждалась и затем фильтровалась для удаления нерастворимых веществ. Фильтрат затем концентрировался в вакууме, давая 1,7 г целевого соединения в виде масла.

Пример 29.

Получение (2aR, 4S)-6-ацетил-4-/(н-пропил)(фенэтил)амино/-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз[c,d]индола.

К раствору 1,7 г (2,9 ммоль) соединения примера 28 в 700 мл тетрагидрофурана добавляли 20 мл 2,0 М бромистого метилмагния в растворе диэтилового эфира. Получающийся в результате реакционный раствор нагревался до температуры дефлегмации и перемешивался при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Через 16 ч реакционный раствор охлаждался и затем гасился путем добавления насыщенного раствора хлористого аммония. Затем погашенный раствор экстрагировался этилацетатом и экстракт концентрировался досуха в вакууме, давая масло. Данное масло растворялось в 50 мл 5 Н раствора соляной кислоты (при перемешивании в течение 30 мин при комнатной температуре). Кислый раствор подщелачивался с использованием концентрированного раствора гидроокиси аммония и затем экстрагировался (дважды) этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединялись, промывались насыщенным раствором хлористого натрия, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме, давая масло. Хроматография этого масла на силикагеле с использованием смеси 1/1 этилацетат/гексан в качестве элюента давала 600 мг целевого соединения в виде масла.

Пример 30.

Получение (-)(4R)-6-ацетил-4-/(н-пропил)(фенэтил)амино/-1,3,4,5 -тетрагидробенз[c,d]индола.

Смесь 600 мг (1,7 ммоль) соединения примера 29 и 2 г MnO_2 в 100 мл метиленхлорида обрабатывалась ультразвуком в течение 4 ч при нагревании до температуры дефлегмации. Через 4 ч реакционная смесь фильтровалась через целит и получающийся в результате фильтрат концентрировался досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток подвергался хроматографии (колонка мгновенной хроматографии, силикагель, 1/1 этилацетат/гексан), давая 200 мг целевого соединения. Перекристаллизация из гексана давала 58 мг очищенного целевого соединения.

Т.пл. $97-98^{\circ}\text{C}$.

MS (FD) 360°

$[\alpha]_D^{25}(\text{MeOH}) = -87,00$.

Анализ для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

Вычислено, С 79,96; Н 7,83; N 7,77

Найдено, С 80,21; Н 7,60; N 7,97.

Пример 31.

Получение (2aR, 4S)-6-(2-метоксибензоил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола.

К охлажденному (-78°C) раствору (2aR, 4S)-1-тримил-6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-1,2,2a, 3,4,5 -гексагидробенз[с,d]индола (2,9 г, 5,0 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана добавлялось 3,75 мл (6,0 ммоль) 1,6 М раствора н-бутиллития. Получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 1 ч и затем сразу добавлялся раствор 3,6 г (18,0 ммоль) 2-метокси-N-метил-N-метоксибензамида в 20 мл тетрагидрофурана. Получающийся в результате раствор перемешивался при комнатной температуре в течение 1 ч. После перемешивания в течение 1 ч добавлялось 50 мл 5 Н раствора соляной кислоты и получающийся в результате кислотный раствор перемешивался в течение 1 ч и затем разбавлялся водой. Данный разбавленный раствор экстрагировался этилацетатом и затем подщелачивался концентрированным раствором гидроокиси аммония. Щелочной раствор экстрагировался этилацетатом. Этилацетатный экстракт промывался насыщенным соевым раствором, сушился над сульфатом магния и затем концентрировался досуха в вакууме, давая 2,0 г масла. Хроматография данного масла на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента давала 1,2 г целевого соединения.

Пример 32.

Получение (4R)-6-(2-метоксибензоил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d]индола.

Смесь 1000 мг (2,6 ммоль) соединения примера 31 и 3 г MnO_2 в 80 мл метилхлорида обрабатывалась ультразвуком в течение 4 ч при нагревании до температуры дефлегмации. Через 4 ч реакционная смесь фильтровалась через целит и получающийся в результате фильтрат концентрировался досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток подвергался хроматографии (мгновенной хроматографии колонка, силикагель, 7/3 этилацетат/гексан), давая 500 мг целевого соединения. Перекристаллизация из гексана давала 175 мг очищенного целевого соединения.

Т.пл. 122-123°C.

MS (FD) 390°

Анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

Вычислено, С 76,89; Н 7,74; N 7,17

Найдено, С 77,09; Н 7,73; N 7,21.

Пример 33.

Получение (-)(4R)-6-(2,2,2-трифторацетил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d]индола.

К охлажденному (-78°C) раствору 2,31 г (4,7 ммоль) (4S)-1-триизопропилсиллил-6-бром-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d]индола в 50 мл тетрагидрофурана по каплям в течение 5 мин добавлялось 7,4 мл (10,34 ммоль) 1,4 М раствора т-бутиллития в пентане. Получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 1 ч и затем канюлировался на протяжении 15 мин в охлажденный (-78°C) раствор этилтрифторацетата (5,6 мл, 47,0 ммоль) в 150 мл тетрагидрофурана. Получающийся в результате реакционный раствор перемешивался при -78°C в течение 40 мин и затем гасился 20 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония.

Погашенный раствор нагревался до комнатной температуры и затем концентрировался в вакууме, давая пасту. Эта паста растворялась в смеси 1/1 дихлорметана и воды. Водный слой отделялся от органического слоя и затем экстрагировался дважды дихлорметаном.

Все дихлорметановые растворы объединялись, промывались насыщенным соевым раствором, сушились над сульфатом натрия и затем концентрировались в вакууме, давая коричневое масло. Данное масло растворялось в 60 мл тетрагидрофурана и получающийся в результате раствор охлаждался до 0°C. После охлаждения до 0°C на протяжении 5 мин добавлялся 1,0 М раствор фтористого тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакционный раствор разбавлялся 60 мл воды и затем экстрагировался три раза дихлорметаном. Экстрактанты объединялись, промывались насыщенным соевым раствором, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме, давая 1,6 г желтого твердого вещества. Мгновенная хроматография на силикагеле (элюирование смесью 20% этилацетат/гексан плюс 5% водной гидроокиси аммония) давала 1,1 г неочищенного целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Перекристаллизация из смеси этилацетат/гексан давала 0,98 г очищенного целевого соединения в виде желтых кристаллов.

Т.пл. 125-127°C.

MS (FD) 352°.

$[\alpha]_D^{25} = -129,2$ (c=1,0 CHCl₃).

Пример 34.

Получение (2aR, 4S)-1-бензоил-6-бром-4-(дициклопропилметил)-амино-1,2,2a,3,4,5 -гексагидробенз [c,d]индола.

К охлажденному (0°C) раствору 10,0 г (28,0 ммоль) (2aR, 4S)-1-бензоил-6-бром-4-амино-1,2,2a, 3,4,5-гексагидробенз [c, d]индола в 500 мл метанола добавлялось 4,6 мл (61,6 ммоль) циклопропанкарбоксальдегида, 1,76 г (28,0 ммоль) цианборгидрида натрия и 8,0 мл (140,0 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Получающийся в результате раствор оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 час. Через 16 час, реакционный раствор концентрировался досуха в вакууме. Получающийся в результате остаток растворялся в воде и pH водного раствора доводилось до 12,5 Н гидроокисью натрия. Щелочной раствор затем экстрагировался три раза дихлорметаном. Экстрактанты объединялись, промывались насыщенным соевым раствором, сушились над сульфатом натрия и затем концентрировались в вакууме, давая 11,0 г целевого соединения в виде оранжевой пены.

MS (FD) 464.

Пример 35.

Получение (4S)-6-бром-4-[(дициклопропил-метил)амино] -1,3,4,5-тетрагидробенз [c,d]индола

К перемешиваемому раствору 11,0 г соединения примера 34 в 120 мл этанола добавлялось 48 мл 5 Н раствора гидроокиси натрия. Получающийся в результате раствор нагревался затем при температуре дефлегмации в течение 4 ч. Через 4 ч реакционный раствор концентрировался в вакууме, давая пасту, которая затем растворялась в двухфазном 1/1 растворе дихлорметан/вода. Водная фаза отделялась от органической фазы и затем экстрагировалась три раза дихлорметаном. Все дихлорметановые растворы объединялись, промывались насыщенным соевым раствором, сушились над сульфатом натрия и затем концентрировались в вакууме с получением 8,05 г красного масла. Это масло растворялось в 180 мл дихлорметана и получающийся в результате раствор обрабатывался 20,5 г (236,3 ммоль) активированной двуокиси марганца. Получающаяся в результате суспензия перемешивалась, в атмосфере азота в течение 18 ч при комнатной температуре. Через 18 ч реакционная смесь разбавлялась 500 мл раствора 1/1 этилацетат/дихлорметан. Получающаяся в результате смесь затем фильтровалась через целит и фильтрат затем концентрировался досуха в вакууме, давая темно-красное масло. Мгновенная хроматография на силикагеле (элюирование 20% смесью этилацетат/гексан плюс 0,5% водная гидроокись аммония) давала 4,76 г целевого соединения в виде светло-красного масла.

MS (FD) 358.

Пример 36.

Получение (4S)-1-триизопропилсилил-6-бром-4-[(дициклопропилметил)амино] -1,3,4,5тетрагидробенз [c,d]индола.

К охлажденной (0°C) перемешиваемой суспензии 661 мг (16,49 ммоль) гидрида калия, свободного от масла, в 60 мл тетрагидрофурана добавлялся раствор 4,6 г соединения примера 35 в 15 мл тетрагидрофурана. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч по каплям добавляли 4,1 мл (15,23 ммоль) триизопропилсилила. Получающийся в результате раствор перемешивался при 0°C в течение 1 ч и затем вливался в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Получающийся в результате раствор экстрагировался три раза дихлорметаном. Экстракты объединялись, промывались насыщенным солевым раствором, сушились над сульфатом натрия и затем концентрировались в вакууме с получением 6,6 г коричневого масла. Мгновенная хроматография на силикагеле (элюирование 30% смесью этилацетат/гексан плюс 0,5% водная гидроокись аммония) давала 5,18 г целевого соединения в виде светло-коричневого масла.

MS (FD) 514

Пример 37.

Получение (-)(4R)-6-(2,2,2-трифторацетил)-4-[(дициклопропилметил)амино] -1,3,4,5 -тетрагидробенз [c,d]индола.

К охлажденному (-78°C) перемешиваемому раствору 5,18 г (10,05 ммоль) соединения примера 36 в 110 мл тетрагидрофурана по каплям в течение 10 мин добавлялось 15,8 мл (22,1 ммоль) 1,4 М раствора трет-бутиллития в пентане. Получившийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 45 мин и затем канюлировался в течение 15 мин в охлажденный (-78°C) раствор 120 мл (100,5 ммоль) этилтрифторацетата в 150 мл тетрагидрофурана. Как только добавление этилтрифторацетата завершалось, получающийся в результате раствор перемешивался при -78°C в течение 1 ч и затем гасился 10 мл воды. Реакционный раствор оставлялся для нагрева до комнатной температуры и затем концентрировался в вакууме, давая пасту. Эта паста растворялась в двухфазном растворе 1/1 дихлорметан/вода. Водный и органический слои отделялись и водный слой экстрагировался дважды дихлорметаном. Все дихлорметановые слои объединялись, промывались насыщенным соляным раствором, сушились над сульфатом натрия и затем концентрировались в вакууме, давая коричневое масло. Это масло растворялось в 100 мл тетрагидрофурана и получающийся в результате раствор охлаждался до 0°C. К данному охлажденному раствору, на протяжении 5 мин добавлялось 20,1 мл (20,1 ммоль) 1,0 М раствора фтористого тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. Получающийся в результате раствор перемешивался при 0°C в течение 15 мин и затем разбавлялся водой. Получающийся в результате раствор экстрагировался три раза дихлорметаном. Экстракты объединялись, промывались насыщенным солевым раствором, сушились над сульфатом магния и затем концентрировались в вакууме, давая 5,1 г вязкого коричневого масла. Мгновенная хроматография на силикагеле (элюирование смесью 30% этилацетат/гексан плюс 0,5% водная гидроокись аммония) давала 2,21 г целевого соединения в виде желтого твердого вещества. Данное твердое вещество очищалось с помощью перекристаллизации из смеси этилацетат/гексан, давая 2,0 г очищенного целевого соединения.

Т.пл. 127-128°C.

MS (FD) 378

$[\alpha]_D^{25} = -135,3$.

Установлено, что настоящие соединения формулы I обладают избирательным сродством в отношении 5HT-рецепторов в головном мозге при значительно меньшем сродстве в отношении других рецепторов. Обладая способностью избирательно связываться с 5HT-рецепторами, соединения формулы I являются полезными в терапии болезненных состояний, при которых лечение сводится к изменению функции 5HT_{1A}-рецепторов без проявления побочных эффектов, которые могут возникать при использовании менее избирательных соединений. Было установлено, что некоторые данные

соединения обладают также существенным сродством в отношении 5-HT_{1D}-рецептора и являются полезными в терапии болезненных состояний, которые могут быть сняты изменением функции этих рецепторов. Изменение функции некоторого конкретного рецептора может сводиться к имитированию (агонист) или ингибированию (антагонист) функции серотонина. К рассматриваемым болезненным состояниям относятся беспокойство, депрессия, избыточное выделение желудочной кислоты, гипертония, тошнота, сексуальная дисфункция, изнуряющие нарушения, такие как нарушения аппетита, алкоголизм и курение, расстройство познавательной способности и сенильное слабоумие. Указанное состояние подвергают терапии фармацевтически эффективным количеством соединения формулы I.

Термин "фармацевтически эффективное количество", как он используется в этом описании, относится к такому количеству соединения, отвечающего настоящему изобретению, которое в состоянии подавить неблагоприятные симптомы некоторой конкретной болезни. Конкретная величина дозы соединения, применяемого согласно настоящему изобретению, определяется, разумеется, конкретными обстоятельствами, сопутствующими такому случаю, включая вид вводимого соединения, способ введения, конкретное состояние, подвергаемое терапии, и подобные соображения. Соединения могут быть введены самыми разными способами, включая оральный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный или внутриназальный способы.

Типичная величина однократной дозы в случае профилактического лечения может составлять примерно от 0,01 до 50 мг/кг по активному соединению, отвечающему настоящему изобретению, если его вводят орально. Предпочтительные оральные дозы составляют примерно от 0,01 до 3,0 мг/кг; более предпочтительными являются дозы, составляющие примерно от 0,1 до 1,0 мг/кг. При оральном введении соединения может возникнуть необходимость вводить его несколько раз в день, например каждые восемь часов. При четырех введениях болюсом доза составляет примерно от 10 до 300 мг/кг, а лучше примерно от 20 до 50 мг/кг.

Проводили следующие эксперименты для демонстрации способности соединений, отвечающих настоящему изобретению, взаимодействовать с серотониновыми 1A и/или 1D-рецепторами. Тест по определению сродства у соединений к центральным точкам 5-HT-связывания описали Тейлор и др. (Taylor, et al. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 236: 118-125, 1986). Мембраны, необходимые для проведения теста на связывание, готовили из мужских особей крысы линии Спрейг-Доли (Sprague-Dowley) (150-250 г). Животные были умерщвлены декапитацией, и головной мозг был охлажден и рассечен для получения гиппокампа. Гиппокамп либо препарировали в тот же день, либо хранили в замороженном состоянии (-70°C) до момента препарирования. Мембраны готовили гомогенизацией ткани в 40 объемах трис-НСI-буфере при охлаждении льдом (50 ммоль, рН 7,4 при 22°C), используя устройство фирмы "Текмар-Тиссумицер" (с установкой на 65 для 15 с); гомогенат центрифугировали при 39800 g в течение 10 мин. Полученный после центрифугирования осадок затем вновь суспендировали в том же буфере; процесс центрифугирования и последующего суспендирования повторяли еще три раза, чтобы обеспечивалась промывка мембран. Между второй и третьей промывками ресуспендированные мембраны инкубировали в течение 10 мин при 37°C, чем способствовали удалению эндогенных лигандов. Конечный остаток от центрифугирования ресуспендировали в 67 ммоль трис-НСI-буфера, рН 7,4, до достижения концентрации в 2 мг мокрого веса исходной ткани на 200 мкл. Этот гомогенат хранили в замороженном состоянии (-70°C) до момента проведения теста на связывание. Каждая пробирка, предназначенная для проведения теста на связывание, обладала конечным объемом 800 мкл и содержала следующие вещества: трис-НСI-буфер (50 ммоль), паргиллин (10 мкмоль), СаСl₂ (3 ммоль) [³H] 8-ОН-DPAT (1,0 нмоль), оцениваемое соединение при надлежащих разбавлениях и мембранная ресуспензия в количестве, эквивалентном 2 мг от мокрого веса исходной ткани; при этом конечная величина рН составляла 7,4. Тест-пробирки инкубировали в течение 10 мин при 37°C, и их содержимое затем быстро фильтровали через бактериальные фильтры из стекловолна (G-F-E-фильтры), приготовленные с добавлением 0,5% полиэтиленимина, после чего четырежды промывали охлажденным льдом буфером по 1 мл. Радиоактивность, захваченную фильтрами, количественно определяли, проводя жидкостную сцинтилляционную спектрометрию; и удельную величину связывания [³H] 8-ОН-DPAT с 5-HT_{1A}-центрами находили по разности между величиной связывания [³H] 8-ОН-DPAT в присутствии и при отсутствии 10 ммоль 5-HT-рецептора.

Сродство некоторого конкретного соединения к 5-HT_{1A}-рецептору выражали через величину IC₅₀, т.е. концентрацию, необходимую для подавления связывания на 50%. Значение IC₅₀ находили по кривым конкурирования, содержащим 12 точек, методом нелинейной регрессии (фирма "Систат, Систат, инк", г. Эванстон, шт. Иллинойс). Результаты этого определения содержатся в табл. 1.

Сродство у соединений к центральным точкам 5-HT_{1D}-связывания определяли, используя модифицированный тест на связывание, который описали Гойринг и Пероутка (Heuring, Peroutka, I. Neurosci 7:894-903, 1987). Бычьи мозги получали у фирмы "Пел-Фриз Байолоджикалз"; и хвостатые ядра вырезали и замораживали при -70°C, тем самым сохраняя до момента возникновения необходимости приготовления мембран для тестов по связыванию. При возникновении такой необходимости ткани гомогенизировали в 40 объемах охлажденного льдом трис-НСI-буфера (50 ммоль, рН 7,4 при 22°C), используя устройство фирмы "Текмар-Тиссумицер" (с установкой на 65 для 15 с), и гомогенат центрифугировали при 39800 g в течение 10 мин. Получающийся от центрифугирования осадок ресуспендировали в том же самом буфере: процесс центрифугирования и ресуспендирования повторяли еще три раза, чтобы обеспечивалась промывка мембран. Между второй и третьей промывками ресуспендированные мембраны инкубировали в течение 10 мин при 37°C, чем способствовали удалению эндогенных 5-HT-центров. Конечный остаток от центрифугирования ресуспендировали в трис-буфере до достижения концентрации 25 мг от мокрого веса исходной ткани на 1 мл суспензии, необходимой для проведения теста по связыванию. Каждая пробирка, предназначенная для проведения теста на связывание, обладала конечным объемом 800 мкл и содержала следующие вещества: трис-НСI-буфер (50 ммоль), паргилин (10 мкмоль), аскорбат (5,7 ммоль), CaCl₂ (3 ммоль) 8-ОН-DPTA (100 нмоль для маскирования 5-HT_{1A}-рецепторов), мезулергин (100 нмоль для маскирования 5-HT_{1C}-рецепторов), [³H]5-HT (1,7-1,9 нмоль), представляющие интерес лекарственные вещества при надлежащих разбавлениях и мембранная суспензия в количестве, эквивалентном 5 мг по мокрому весу исходной ткани; при этом конечная величина рН составляла 7,4. Тест-пробирки инкубировали в течение 10 мин при 37°C, и их содержимое затем быстро фильтровали через бактериальные фильтры из стекловолокна (GF/B-фильтры), приготовленные с добавлением 0,5% полиэтиленимина, после чего четырежды промывали охлажденным льдом буфером по 1 мл. Радиоактивность, захваченную фильтрами, количественно определяли, проводя жидкостную сцинтилляционную спектрометрию; удельную величину связывания [³H]5-HT с 5-HT_{1D} центрами находили по разности между [³H]5-HT-связыванием в присутствии и при отсутствии 10 мкмоль 5-HT-рецептора.

Сродство соединений к 5-HT_{1D} рецептору выражали через величину IC₅₀, т. е. концентрацию, необходимую для подавления связывания на 50%. Эти значения определяли по кривым конкурентного связывания, содержащим 12 точек, методом нелинейной регрессии (фирма "Систат, Систат, инк", г. Эванстон, шт. Иллинойс).

Результаты этого определения содержатся в табл. 1.

В еще одном эксперименте некоторые соединения, отвечающие примерам, оценивали, определяя их способность воздействовать на 5-гидроксииндоловые серотонин и 5-гидроксииндоловую уксусную кислоту (5HIAA), а также сывороточный кортикостерон *in vivo*. Мужских особей белой крысы подкожно инъецировали водным раствором соединения. Величину рН устанавливали такой величины, какая была необходима для стабилизации соединения. Контрольный раствор без испытываемого соединения инъецировали контрольному животному. По истечении часа крыс подвергали декапитации. Кровь из туловища собирали и давали ей скоагулироваться. После центрифугирования сыворотку хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа. Мозг целиком удаляли и замораживали сухим льдом для сохранения до момента проведения анализа. Концентрацию сывороточного кортикостерона измеряли спектрофлуорометрически по методике Соулеме (Solem) и Бринка-Джонсона (Brinch-Johnson), описанной в статье "Оценка способа определения свободных кортикостероидов в малых количествах мышинной плазмы" (J. Clin. Lab. Invest, приложение 80, с. 1-14, 1965), приводимой здесь со ссылкой. Концентрацию 5-гидроксииндоловой уксусной кислоты (5HIAA) во всем мозге измеряли методом жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием, как это описали Фуллер (Fuller) и Перри (Perry) в статье "Влияние бупирона и его метаболита, 1-(2-пиримидинил)пиперазина, на мозговые моноамины и их метаболиты у крыс" (J. Pharmacol. Exp. Ther. 248, с. 50-56, 1989), упоминаемой здесь со ссылкой.

Результаты, полученные по этой методике, приведены в табл. 2.

Соединениям, отвечающим настоящему изобретению, желательно до введения придать рецептурную форму. Следовательно, еще одна цель настоящего изобретения сводится к получению фармацевтической рецептуры, включающей в себя соединение, отвечающее настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый наполнитель таковой.

Настоящие фармацевтические рецептуры готовят известными способами, используя хорошо

известные и легко доступные ингредиенты. При приготовлении составов, отвечающих настоящему изобретению, активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в таковой, делая его носителем, который может быть в виде капсулы, подушечки, бумажки или другой емкости. При использовании наполнителя в качестве разбавителя он может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое выступает в роли переносчика, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, составы могут находиться в виде таблеток, пилюль, порошков, лепешек, подушечек, крахмальных облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом или жидком состоянии), мазей, содержащих, например, по весу до 10% активного соединения, мягких или жестких желатиновых капсул, суппозитория, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторыми примерами приемлемых наполнителей могут служить лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, аравийская камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, целлюлоза, вода, сироп и метилцеллюлоза. Рецептуры могут дополнительно включать смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло, смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, консервирующие вещества, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты, подслащивающие вещества или ароматизирующие вещества. Составы, отвечающие настоящему изобретению, могут быть скомпонованы таким образом, что будет происходить быстрое, затянутое или задержанное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, что достигается способами, хорошо известными в этой области химии.

Составы желателно компоновать с единичной дозировкой при содержании в каждой дозе примерно от 0,5 и примерно до 50 мг, еще лучше примерно от 1 до 10 мг активного ингредиента.

Термин "единичная дозировка" подразумевает физиологически дискретные количества, приемлемые в качестве однократно вводимых количеств для человеческих существ и других млекопитающих, каждое из которых содержит наперед установленное количество активного вещества, рассчитанное из соображения получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с приемлемым фармацевтическим носителем.

Следующие примеры рецептов носят исключительно иллюстративный характер, они не ограничивают рамки настоящего изобретения.

Рецептура 1.

Твердые желатиновые капсулы готовили, используя следующие ингредиенты.

Ингредиенты Количество на капсулу, мг

(±)-6-(2,2-диметилпропаноил)-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с,d]индол 25

Крахмал, высушенный 425

Стеарат магния 10

Общее количество 460 мг

Указанные выше ингредиенты смешивали и вводили в жесткие желатиновые капсулы в количестве 460 мг.

Рецептура 2.

Таблетированную форму готовили, используя следующие ингредиенты.

Ингредиенты Количество на таблетку, мг

(±)-6-ацетил-4-(ди-н-пропиламино)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индол - 25

Целлюлоза микрокристаллическая 625

Коллоидальный диоксид кремния 10

Стеариновая кислота 5

Компоненты смешивали и прессовали в виде таблеток, каждая из которых весила 665 г.

Рецептура 3.

Сухую порошкообразную ингаляционную рецептуру готовили из следующих компонентов, мас.

4-(диэтиламино)-6-пропаноил-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индол 5

Лактоза 95

Активное соединение смешивали с лактозой, и смесь добавляли к сухой порошкообразной ингаляционной основе.

Рецептура 4.

Таблетки, каждая из которых содержала по 60 мг активного ингредиента, готовили следующим образом, мг:

Тартрат 4-(ди-н-пропиламино)-6-(2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индола - 60

Крахмал 45

Микрокристаллическая целлюлоза 35

Поливинилпирролидон (в виде водного 10%-ного раствора) 4

Натриевый карбоксиметиловый крахмал 4,5

Стеарат магния 0,5

Тальк 1

Общее количество 150

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускали через сита N 20; американский стандарт (диаметр отверстия 0,84 мм), и тщательно перемешивали. Раствор поливинилпирролидона смешивали с результирующими порошками, и смесь пропускали через сита N 4, американский стандарт (диаметр отверстия 4,67 мм). Гранулы, полученные таким образом, сушили при 50-60°C и пропускали через сита N 16, американский стандарт (диаметр отверстия 1,19 мм). Натриевый карбоксиметиловый крахмал, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сита N 30, американский стандарт (диаметр отверстия 0,59 мм), добавляли затем к гранулам, которые после перемешивания прессовали на таблетирующей машине, получая таблетки, каждая из которых весила по 150 мг.

Рецептура 5.

Капсулы, каждая из которых содержала 20 мг медикамента, готовили следующим образом, мг:

4-(ди-н-пропиламино)-6-(3-метилбутаноил)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индол 20

Крахмал 169

Стеарат магния 1

Общее количество 190

Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивали, пропускали через сита N 20, американский стандарт (диаметр отверстия 0,84 мм) и вводили в жесткие желатиновые капсулы в

количестве по 190 мг.

Рецептура 6.

Суппозитории, каждая из которых содержала 225 мг активного ингредиента, готовили следующим образом, мг:

4-(ди-н-пропиламино)-6-бензоил-1,3,4,5-тетрагидробенз[с,d]индол 225

Глицериды насыщенных жирных кислот до 2000

Активный ингредиент пропускали через сита N 60, американский стандарт (диаметр отверстия 0,250 мм), и суспендировали в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно нагретых до плавления при использовании минимально необходимого количества тепла. Смесь затем выливали в суппозиторную форму с номинальной емкостью 2 г и позволяли ей остудиться.

Рецептура 7.

Суспензии, каждая из которых содержала 50 мг медикамента на дозу 5 л, готовили следующим образом, мг:

1-метил-4-(н-пропиламино)-6-(3-метилбутаноил)-1,3,4,5 -тетрагидробенз[с, d]индол 50

Ксантановый растительный клей 4

Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (11%)

Микрокристаллическая целлюлоза (89%) 50

Сахароза 1,75

Бензоат натрия 10

Корригент Гравиметрический объем

Окрашиватель Гравиметрический объем

Очищенная вода до объема, мл 5

Медикамент, сахарозу и ксантановый растительный клей смешивали, пропускали через сита N 10, американский стандарт (диаметр отверстий 2,00 мм), и затем смешивали с предварительно приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы в воде. Бензоат натрия, корригент и окрашиватель разбавляли некоторым количеством воды и добавляли при перемешивании. Затем добавляли воду в количестве, достаточном для получения требуемого объема.

Рецептура 8.

Капсулы, каждая из которых содержала 150 мг медикамента, готовили следующим образом, мг:

4-(Ди-н-пропиламино)-6-(2-метоксиэтанол)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индол 50

Крахмал 507

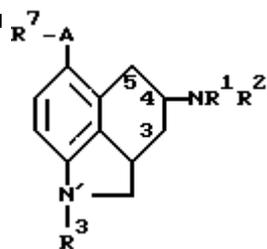
Стеарат магния 3

Общее количество 560

Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивали, пропускали через сита N 20, американский стандарт (диаметр отверстия 0,84 мм), и вводили в жесткие желатиновые капсулы в количестве 560 мг.

CLAIMS OF INVENTION

1. 4-Амино-6-замещенные тетрагидробенз [C_д] индолы общей формулы



где R¹ водород, (C₁ C₄)алкил, циклопропилметил или фенилзамещенный (C₁-C₄)- алкил;

R² водород, (C₁-C₄)-алкил или циклопропилметил;

R³ водород или аминоблокирующая группа;

A C O;

R⁷ (C₁ C₈)-алкил, трифторметил, арил или замещенный арил,

и его фармацевтически приемлемые соли, имеющие способность селективно связываться с 5-НТ-рецепторами.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ и R² - независимо друг от друга водород, (C₁ C₄)-алкил или циклопропилметил, R³ водород и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R⁷ (C₁ - C₈)- алкил, трифторметил или арил и его фарма- цевтически приемлемые соли.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R⁷ (C₁ - C₄)-алкил, трифторметил или фенил и его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что R¹ и R² - независимо друг от друга (C₂ C₃)-алкил, R³ водород, R⁷ (C₁ C₃)-алкил или трифторметил, и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из 4-(ди-н-пропиламино)-6-ацетил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола; 4-(ди-н-пропиламино)-6-(2,2-диметилпропаноил)-1,3,4,5- тетрагидробенз [с, d] индола, 4-(диэтиламино)-6-пропаноил 1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индола; 4-(ди-н-пропиламино)-6-бензоил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индола, 4-(н-пропиламино)-6-(2-метилпропаноил)-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d] индола, 4-(ди-н-пропиламино)-6-(2-фенилэтанойл)-1,3,4,5-тетрагидробенз[с, d] индола, 4-(N-н-пропил-N-циклопропилметиламино)-6-пропаноил-1,3,4,5-тетрагидробенз [с, d]индола; 4 (ди-н-пропиламино)-6-(2,2,2-трифторацетил) 1,3,4,5- тетрагидробенз [с, d] индола и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Стериоизомер соединения по пп. 1 6 и его фармацевтически приемлемые соли.

8. Соединение по п. 7, где конфигурация в 4-й позиции представляет R-форму.

Приоритет по пунктам

15.08.90 по пп. 1 5;

03.07.91 по пп. 6 8.

NOTICES ON CHANGE OF THE LEGAL STATUS

Code of change a legal status	MM4A - Preschedule cancellation of patents of the Russian Federation because of non-payment when due hereunder duties on maintenance of the patent
Date of bulletin publication	2002.10.20
Number of bulletin	29/2002

DRAWINGS

[Drawing 1](#), [Drawing 2](#)

[Full documents in russian](#)