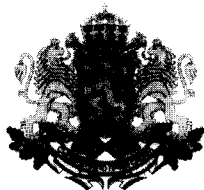


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 97201A

(51) C07D209/60

A61K 31/40

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97201 (22) Заявено на 18.12.1992 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): F. HOFFMANN- LA ROCHE AG , . , CH- 4002 BASEL , 124, GRENZACHERSTRASSE (CH) ; (72) Изобретател(и): BRUDERER , HANS . , BIEL-BENKEN (CH) ; GODEL , Thierry . , CH-4056 Basle (CH) ; IMHOF , RENE . , xxx (CH) ; JAKOB-ROETNE , ROLAND . , INZLINGEN (CH) ; (74) Представител по индустриална собственост: Снежана Георгиева Виткова , 1404 София , ул. "Н.Каменов" (ж.к. "Гоце Делчев"), бл.252, вх.4, ап.76 (86) № на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:	
Приоритетни данни					
(31)	3806 3254	(32)	20.12.1991 19.10.1992	(33)	CH CH
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 101 24.12.1993 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ЦИС-2,3,3А,4,5,9В-ХЕКСАХИДРО-1Н-БЕНЗО(Е)- ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

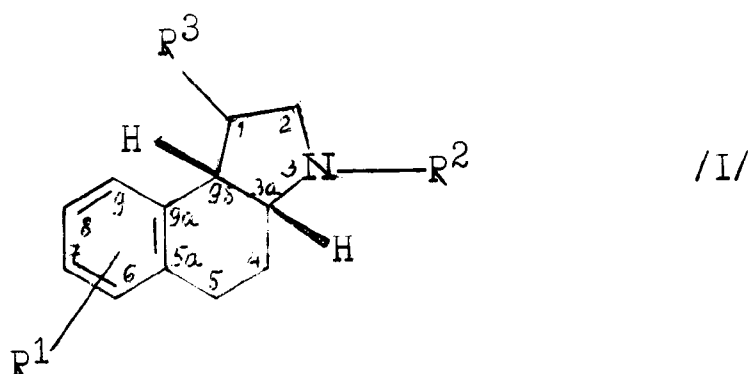
(57) 1. Цис-2,3,3а,4,5,9в-хексахидро-1н-бензо[е]индолони производни с обща формула i в която r1 означава остатък с формула-осо-nr4r5, r2 означава нисш алкил, нисш циклоалкил или нисш алкил, субституиран с: нисш циклоалкил, арил, ароил, ароиламино, amino или с пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 1-оксаизоиндолин-2-ил, 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил, 1,3-диоксо-октахидро-цис -изоиндолин-2-ил и 4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил, r3 е водород или нисш алкил, r4 е нисш алкил и r5 е водород или нисш алкил и съответните им транс-изомери или цис-трансизомерни смеси и техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли.

33 претенции, 0

BG 97201A

ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

Предлаганото изобретение се отнася до индолови производни.
По-специално то се отнася до цис-2,3,3а,4,5,9б-хиксехидро-1Н-бензо/е/ индолови производни с общата формула /I/



в която R^1 означава остатък с формулата $-O-CO-NR^4R^5$,
 R^2 означава нисш алкил, нисш циклоалкил или чрез нисш цикло-
алкил, арил, ароил, ароиламино, amino или чрез циклична amino-,
амидо- или имидогрупа заместен нисш алкил, R^3 представлява
водород или нисш алкил, R^4 означава нисш алкил и R^5 озна-
чава водород или нисш алкил,

до съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси и до фарма-
цевтично приложими присъединителни с киселини соли от тези съединения

Тези съединения и соли са нови и се отличават с ценни
терапевтични свойства. Те са подходящи по-специално за лечение и про-

филантика на когнитивни смущения и сенилна деменция /по-специално болест на Алцхаймер/ и за подобряване на силата на паметта.

Предмет на предлаганото изобретение са съединенията с обща формула I, както и съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси и техните фармацевтично приложими соли като такива и като терапевтични активни вещества, тяхното получаване, лекарствени средства, които ги съдържат, както и тяхното приложение за лечение или профилактика на когнитивни смущения и на сенилна деменция /по-специално болест на Алцхаймер/ и за подобряване на силата на паметта, респективно за получаване на лекарствени средства за посочените индикации.

Изразът "нисш алкил" обхваща нормални или разклонени наситени въглеродородни остатъци с до 7 въглеродни атома, като метил, етил, н-пропил, изопропил, н-бутил, сек.-бутил, изобутил, н-пентил, н-хексил и други подобни.

Изразът "нисш циклоалкил" обхваща циклични наситени въглеродородни остатъци с до 7 въглеродни атома, като циклопентил, циклохексил и други подобни.

Изразите "арил" и "ароил" обхващат в даден случай заместени феноли, респективно бензоилни остатъци, при което като заместители се имат предвид на първо място нисши алкокси групи /като метокси/, нисши алкилсулфонилни групи /като метансулфонил/, халогени /като флуор и други подобни, при което като налични могат да бъдат 1 до 3 от тези заместители; примери за посоченото заместване са 4-метокси-, 3,4-диметокси-, 4-флуор-, 4-метансулфонил и т.н.

Изразите "циклични аминогрупи", "циклични амидни групи" и "циклични имидогрупи" обхващат свързан през азотния атом 5- или 6-членен хетероциклически остатък, който може да съдържа допълнително хетероатом и/или да бъде заместен и/или анилиран. Като допълнителен хетероатом се имат предвид в това отношение кислород и като заместители по-специално една или две нисши алкилни групи, като метил; анили-

раните остатъци съдържат допълнително към хетероцикличния остатък в частност един бензолов пръстен, който може да бъде хидриран и/или замес-стен, по-специално чрез халоген /за предпочитане един или два хлорни атома/, нитро, хидроксид или също пиридил.

Примери за циклични amino, амидо и имидо групи са пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, 1-оксоизоиндолин-2-ил, 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил, 1,3-диоксо-октахидро-цис-изоиндолин-2-ил, 4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил и др. подобни.

В случай, че в съединенията с обща формула I, респективно в съответните транс-изомери R^3 означава водород и нито R^1 , нито R^2 не притежават асиметричен център, съединенията съгласно изобретението могат да се намират и като енантиомери, с други думи възможни са различни диастереомерни енантиомерни двойки. Изобретението обхваща всички възможни стереоизомери, както и смесите от тях, по-специално цис-транс-смеси и/или рацемати.

R^1 се намира например в 6-та или 9-та позиция на трицикличния пръстенен скелет. В представения чрез формулата $-O-CO-NR^4R^5$ остатък R^1 заместителят R^4 може да означава метил, етил, пропил или бутил, а заместителят R^5 може да означава водород или R^4 означава метил и R^5 означава етил или R^4 и R^5 означават едновременно метил.

R^2 може да означава например n-пропил, 3-метилбутил, циклопентил, циклохексилметил, 2-циклохексилетил, 3-циклохексилпропил, 4-циклохексилбутил, 2-циклопентилетил, бензил, 2-фенилетил, 3-фенилпропил, 4-бензоилбутил, 3-/4-метоксибензоил/пропил, 4-/3,4-диметоксибензоил/бутил, 5-/3,4-диметоксибензоил/пентил, 3-/4-флуорбензоил/пропил, 4-бензоиламинобутил, 5-бензоиламинопентил, 6-бензоиламинохексил, 4-/4-метансулфонилбензоиламино/бутил, 5-/4-метансулфонилбензоиламино/пентил, 6-/4-метансулфонилбензоиламино/хексил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, 6-аминохексил, 2-морфолин-4-илетил, 3-морфолин-4-илпропил, 2-пиперидин-1-илетил, 3-пиперидин-1-илпропил, 4-/1,3-диоксоизоиндолин-1-ил/.

бутил,5-/ 1,3-диоксоизоиндолин-1-ил/ пентил,6-/ 1,3-диоксоизоиндолин-1-ил/ гексил,5-/ 1,3-диоксо-октагидро-цис-изоиндолин-2-ил/ пентил,4-/ 4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил/ бутил/,5-/ 4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил/ гексил,4-/ 1-оксоизоиндолин-2-ил/ бутил,5-/ 1-оксоизоиндолин-2-ил/ пентил, или 6-/ 1-оксоизоиндолин-2-ил/ пентил.

R^3 може да означава например водород или метил.

Предпочитани съединения с обща формула I са следните:

/ +/ - цис-3-/ 2-циклохексилетил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

/ -/ - цис-3-/ 2-циклохексилетил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен цис-3-/ 2-циклохексилетил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/ 4-фталимидобутил/ -1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/ 6-фталимидохексил/ -1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/ 2-морфолиноетил/ -1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен 2,3,3а α ,4,5,9б α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат,

рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1Н-бензо/ е/ индол-9-ил диметилкарбамат,

/ +/ -3-/ 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-метилкарбамат,

/ +/ -3-/ 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-пропилкарбамат,

/ +/ -3-/ 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-етилметилкарбамат,

рацемичен 3-циклохексилметил-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/

индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-циклохексилпропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-циклохексилбутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат и
рацемичен 3-/2-циклопентилетил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат.

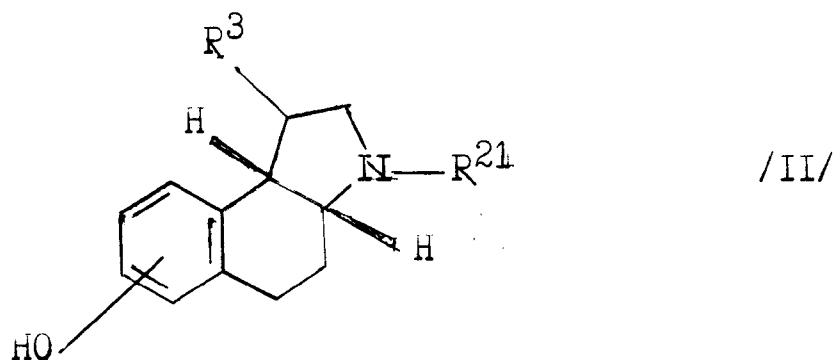
Други примери за съединения с обща формула I са следните:
/+/-3-/2-циклохексилетил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/-индол-6-ил-етилкарбамат,
рацемичен 3-/2-циклохексилетил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-бутилкарбамат,
рацемичен 3-/3-метилбутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/-индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-фенетил-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-пропил-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-фенилпропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/-индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-морфолин-4-ил-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/2-пиперидин-1-ил-етил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-пиперидин-1-ил-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-изоиндолин-2-ил/-пентил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-бутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,

рацемичен 3-/5-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-пентил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/6-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-гексил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-бензоил-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бен-
зо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-бензоил-бутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бен-
зо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-/4-метокси-бензоил/-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гекса-
хидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-/3,4-диметокси-бензоил/-бутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-/3,4-диметокси-бензоил/-пентил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-бутил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-пентил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/6-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-гексил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/3-/4-флуорбензоил/-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-
1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен N-/4-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахид-
ро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-бутил/-4-метансулфонил-бензамид,
рацемичен N-/5-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахид-
ро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-пентил/-4-метансулфонил-бензамид,
рацемичен N-/6-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахид-
ро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/гексил/-4-метансулфонил-бензамид,
рацемичен N-/4-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-
1Н-бензо/е/индол-3-ил/-бутил/-бензамид,

рацемичен II-/5-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-пентил/-бензамид,
рацемичен II-/6-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-хексил/-бензамид,
рацемичен цис-/3-циклопентилпропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/4-аминобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/-индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-аминопентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/-индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/6-аминохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/-индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-бензил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-октахидро-цис-изоиндол-2-ил/-пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат,
рацемичен 3-/5-/1,3-диоксоизоиндолин-2-ил/ пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-етилкарбамат и
/ +/- транс-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/-индол-6-ил-диметилкарбамат.

Съединенията с общата формула I или съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси и техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли могат да се получат съгласно изобретението, като

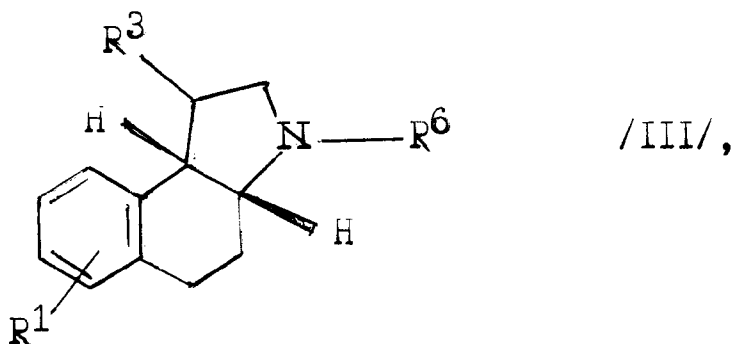
а/ съединение с общата формула II



в която R^3 притежава посочените по-горе значения и R^{21} притежава по принцип посочените за R^2 значения, но не може да означава обаче заместен чрез амино група нисш алкилов радикал,

или съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси се ацилира със средство, което притежава остатъка с формулата $-CO-NR^4R^5$, при което R^4 и R^5 притежават посочените по-горе значения, или

б/ съединение с общата формула /III/



в която R^1 и R^3 притежават посоченото по-горе значение и R^6 означава заместен чрез преминаващ в амино група радикал нисш алкилов радикал,

или съответния транс-изомер или цис-транс-изомерна смес преминава в съответно съединение с формула I или съответния транс-изомер или цис-транс-изомерна смес, където R^2 означава чрез амино група заместен нисш алкилов радикал; или

в/ в съединение с общата формула I, в която R^2 означава заместен чрез амино група нисш алкилов радикал, или в съответен транс-изомер или цис-транс-изомерна смес аминокгрупата се ацилира съответно;

г/ при желание получената цис-транс-изомерна смес и/или смес

от диастереомерни форми се разделя; и/или

д/при желание полученият рацемат се разделя, и/или

е/при желание получено съединение с формула I или съответен транс-изомер или цис-транс-изомерна смес преминава във фармацевтично приемлива присъединителна с киселини сол.

За ацилирането на фенолната хидроксилна група в съединението с формула II или в съответния транс-изомер или цис-транс-изомерна смес е целесъобразно използването на съответни карбамоилхлориди, като например диметилкарбамоилхлорид, етилметилкарбамоилхлорид и т.н. респективно съответни изоцианати, като метилизоцианат, етилизоцианат, пропилизоцианат, бутилизоцианат и други подобни. При използването на средство за ацилиране от този вид, ацилирането се провежда целесъобразно в присъствие на инертен при условията на реакцията органичен разтворител, например в присъствие на ароматен въглеродород, като толуол, или в присъствие на халогениран въглеродород, като например 1,1,2-трихлоретан и т.н.

Освен това ацилирането се провежда целесъобразно в присъствие на 4-диметиламинопиридин и на база/и/, при което като бази се имат предвид на първо място органични бази, като триалкиламини, пиридин и други подобни. Температурата за осъществяването на реакцията и времетраенето за нейното провеждане се определят в зависимост от участващите в реакцията вещества и обичайните за нея параметри; най-често при врене под обратен хладник в продължение на около 1 до 30 часа.

Освен карбамоилхлориди, респективно изоцианати, като средства за ацилиране са подходящи също и смеси от бис-/трихлорметил/-карбонати и съответни моно-, респективно диалкиламини.

Обозначеният във формула III чрез символа R^6 заместител съдържа остатък, който може да се превърне в amino група. Като остатък от такъв вид се има предвид на първо място защитени amino групи

например ацилирани аминок групи, като фталимидо група и други подобни,

Методите, по които групите от описания по-горе тип могат да бъдат превърнати в аминок група, са познати за всеки специалист. Освен това за всеки специалист е ясно, че става дума само за такива групи, които от една страна чрез тези методи могат да преминат в аминок група, другите групировки в молекулата остават непроменени, и които от друга страна при условията на взаимодействието, използвани при синтеза на съединенията с формула III или съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси, остават незасегнати.

Фталимидогрупата се превръща чрез взаимодействие с хидразин в етанолна среда в аминок група.

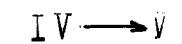
Ацилирането на наличната в заместителя R^2 аминок група се осъществява по достъпни за всеки специалист методи, например чрез взаимодействие с реакционноспособно функционално производно на съответната на въвеждания ацилов остатък карбоксилна киселина, като например бензоилхлорид, в присъствието на база, като триетиламин² други такива, или със съответната свободна карбоксилна киселина, като 4-/метилсулфонил/ бензоена киселина, в присъствието на подходящо средство за кондензиране, като 2-/1H-бензотриазол-1-ил/-1,1,3,3-тетраметилуринов хексафлуорофосфат и др. подобни, и база, като триетиламин.

Разделянето на цис-транс-смесите и на диастереомерни смеси, както и разделянето на рацемати може да се осъществи по обичайните методи, при което може да бъде целесъобразно това да не се провежда едва при съединенията с обща формула I, респективно съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси, а при един по-ранен етап на реакцията, например при етапа на съединенията с формулата II, респективно на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси.

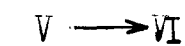
Също и получаването на фармацевтично приемливите присъединителни с киселини соли на съединенията с обща формула I, респективно на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси може да се

проведе съгласно най-общи и достъпни за всеки специалист методи. имат се предвид, както соли с неорганични киселини, така също и соли с органични киселини, например хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, метансулфонати, р-толуолсулфонати, оксалати, тартрати, цитрати, малеинати аскорбати, ацетати и други такива.

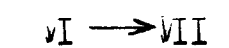
Получаването на изходните продукти с обща формула II, респективно на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси/които принадлежат към познат по принцип от WO 91/00856 клас съединения/ се обяснява най-общо с помощта на реакционна схема; освен това представените по-надолу примери съдържат подробни данни за получаването на някои специфични съединения с обща формула II, респективно на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси. При това навсякъде става дума за използване на достъпни за всеки специалист методи.



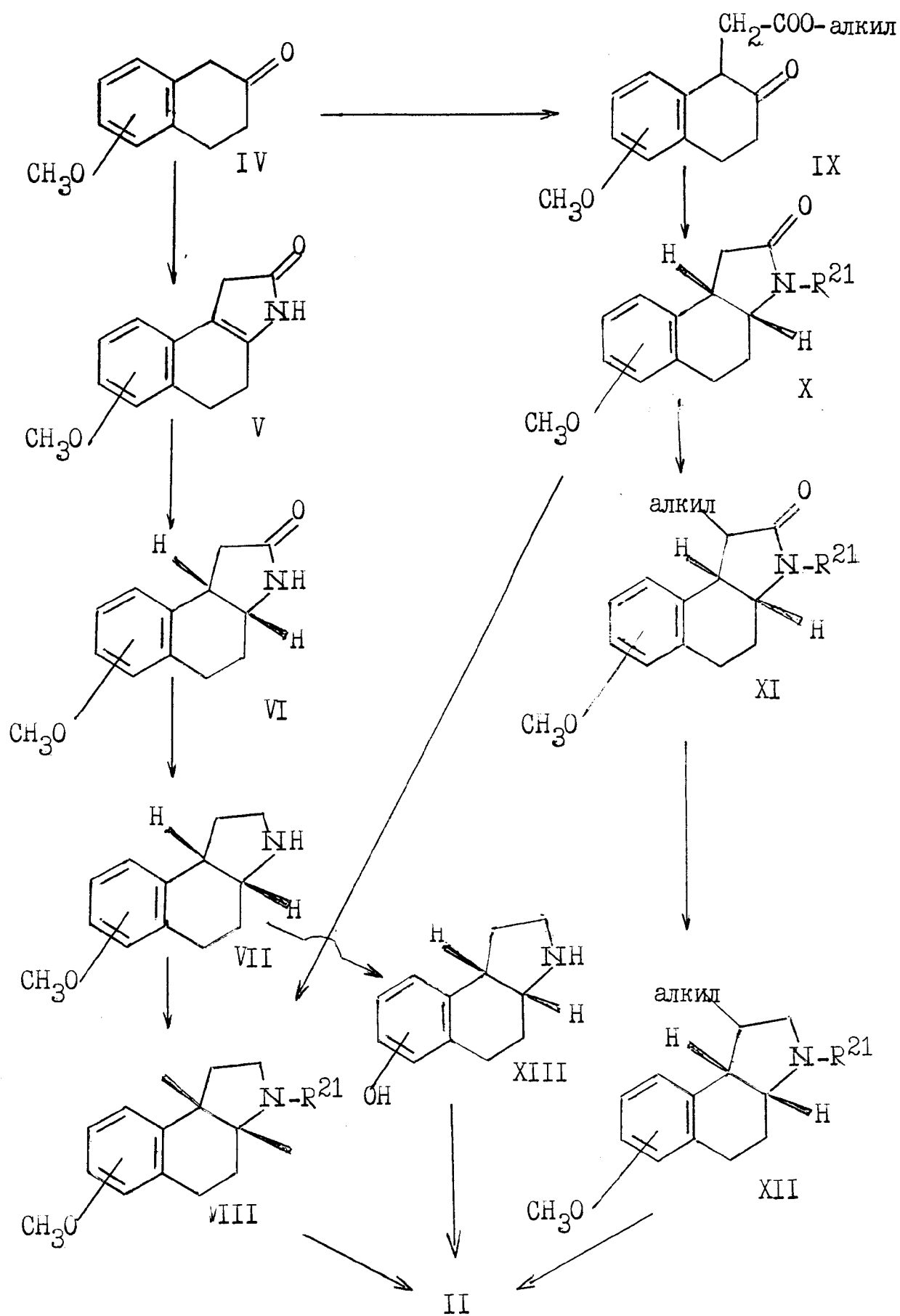
метокситетралонът с обща формула IV се превръща най-напред посредством пиридин, пиперидин, морфолин или някой друг вторичен амин, като диметиламин или диетиламин в енамин, и последният след това взаимодействува с йодацетамид.



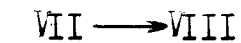
Редукцията на двойната връзка се осъществява целесъобразно посредством триетилсилан и трифлуороцетна киселина в инертен при условията на реакцията органичен разтворител, например в хлориран въглеродород, като метиленхлорид; при това наред със съединението с обща формула VI може да се получи също и съответния транс-изомер, разбира се само в сравнително малки количества /около 5-10%/. Редукцията на двойната връзка може да се осъществи например и чрез каталитично хидриране, например в присъствие на Рений-никел; тогава се получава изключително цис-формата на съединението с формула VI.



Редукцията на оксо групата до метиленова група се осъществя



ц елесъобразно с комплексен метален хидрид в инертен при условията на реакцията органичен разтворител, например с литиевоалуминиев хидрид в тетраhydroфуран.



N-заместването се осъществява с хлорид или бромид с обща формула $R^{21}\text{-Cl}$, респективно $R^{21}\text{-Br}$ в присъствие на база, като калиев карбонат и йодид на алкален метал, като натриев йодид, например в кетон, като ацетон, метилетилкетон и др. подобни. Взаимодействието може да се осъществи също и в толуол и др. подобни в присъствие на органична база, като триетиламин.

N-заместването може да се проведе и като азотният атом се ацилира най-напред, например с хлорид на циклопентилоцетна киселина, хлорид на циклопентилпропионова киселина, хлорид на пропионова киселина и др. подобни, и след това продуктът от ацилирането се редуцира посредством литиевоалуминиев хидрид.

Ако въвежданият заместител R^{21} съдържа фталимидна група, то същата може да се отцепи и след това свободната amino група да се ацилира, аналогично на описания по-горе начин във връзка с вариантите "б" и "в" на метода. Може също така да се редуцира и наличната във въвеждания остатък R^{21} фталимидна група. Редукция с цинк във оцетна киселина води до 1-оксоизоиндол-2-ил-съединение, и каталитично хидриране, например с Pd/C в ледена оцетна киселина води до смес от 1-оксоизоиндолиново съединение и съответното 1,3-диоксо-октахидро-цис-изоиндол-2-ил-съединение.

Ако в крайния продукт R^2 трябва да съдържа моно- или дизаместен чрез метокси група фенилов остатък, какъвто е случая при 4-/3,4-диметоксибензоил/бутил или 5-/3,4-диметоксибензоил/пентил, то тогава се провежда съответно N-заместване една след отцепването на етера, т.е. вместо последователността $\text{VII} \longrightarrow \text{VIII} \longrightarrow \text{II}$ се използва последователността $\text{VII} \longrightarrow \text{XIII} \longrightarrow \text{II}$.

VII $\rightarrow$ XIII

Отцепването на етера се провежда с бромоводородна киселина във вода или с бортрибромид в метиленхлорид или пиридинхидрохлорид.

XIII $\rightarrow$ II

N-заместването се провежда със съответен бромид, като 5-бром 3,4-диметоксивалерофенон, 6-бром-/3,4-диметоксифенил/хексан-1-он и други подобни, в присъствие на база, като триетиламин и други такива, в инертен органичен разтворител, като толуол.

IV $\rightarrow$ IX

метокситетралонът с формула IV се превръща, аналогично по описания в етапа IV $\rightarrow$ V начин, в енамин, и той след това взаимодейства с алкилов естер на бромоцетна киселина.

IX $\rightarrow$ X

Съединението с формула X реагира с амин с формулата R²¹-NH₂, след което полученият продукт се редуцира, целесъобразно чрез хидриране в присъствие на Реней-никел. Редукцията може да се проведе обаче също и с триетилсилан и трифлуороцетна киселина, при което наред със съединението с обща формула X може да се получи в малка степен също съответния транс-изомер.

X $\rightarrow$ VIII

Редукцията на оксо групата до метиленова група се провежда аналогично на описания в етапа VI $\rightarrow$ VII начин.

X $\rightarrow$ XI

Алкилирането в 1-ва позиция се провежда целесъобразно със съответен алкилхалогенид, като метилиодид, след депротонизиране със силна база, като литиев диизопропиламид.

XI $\rightarrow$ XII

Редукцията на оксо групата до метиленова група се осъществява аналогично по начина описан при етап VI $\rightarrow$ VII.

VIII, респективно XII $\rightarrow$ II

Отцепването на етера се осъществява целесъобразно с бромоводородна киселина във вода или с бромтрибромид в метиленхлорид или с пиридинхидрохлорид.

Получаването на съединенията с обща формула III или на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси се осъществява аналогично на онези от съединенията с обща формула I или на съответни транс-изомери или цис-транс-изомерна смес, т.е. по аналогия с описаната преди това реакционна схема и с описания преди това вариант "а" на метода.

Както бе споменато в началото, съединенията с обща формула I, както и съответните трансизомери или цис-транс-изомерни смеси и техните фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли притежават ценни фармакологични свойства. Те са в състояние да блокират ензима ацетилхолин-естераза и по този начин да повишат нивото на ацетилхолина в главния мозък. Поради тази причина те са подходящи за лечение или профилактика на когнитивни смущения и на сенилна деменция /специално болест на Алцхаймер/ и за подобряване на силата на паметта.

Определяне подтискането на ацетилхолин-естеразата се осъществява съгласно метода на Ellmann et al., Biochem. Pharmacol. 7(1961)88, и/или метода на Johnson et al., Analytical Biochemistry 64(1975), 229. Следната таблица съдържа за опитни съединения с формула I, както и за стандартен препарат "физостигмин" данни за IC₅₀-стойности за блокирането на ацетилхолин-естераза в нМ/литър, както и данни за токсичността им /най-ниска летална доза LLD=lowest lethal dose/ в мг/кг, при което също са посочени пътят за приемане и вида на опитното животно.

<u>Съединение</u>	<u>IC 50</u>	<u>LLD</u>
Физостигмин	18	1 sc плъх
A	22	30 sc плъх

П р о д љ ж е н и е

В	30	30 sc	плъх
Г	16	30 ip	плъх
Д	1,4	3 ip	плъх
Е	0,4	10 sc	плъх
Ж	108	30 sc	плъх
З	350	125 po	мишка
И	488	100 sc	плъх

А = /+/-цис-3/-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е
индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

В = /-/-цис-3/-циклохексилметил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

Г = рацемичен цис-3/-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

Д = рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/4-фталимидобутил/-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

Е = рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/6-фталимидохексил/-
1Н-бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

Ж = рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-морфолиноетил/-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид

З = рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1Н-бензо/ е/ ин-
дол-9-ил диметилкарбамат хидрохлорид

И = 2,3,3а α ,4,5,9б α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил диметилкарбамат хидрохлорид.

За други съединения съгласно изобретението са намерени след-
ните IC 50-стойности:

/+/-3-/2-циклохексилетил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил-метилкарбамат: 18

/+/-3-/2-циклохексилетил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил-етилкарбамат: 2460

- / +/ - 3- / 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил-пропилкарбамат: 2,6
- рацемичен 3- / 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-бутилкарбамат: 793
- / +/ - 3- / 2-циклохексилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил-этилметилкарбамат: 3,5
- рацемичен 3-циклохексилметил-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 36
- рацемичен 3- / 3-циклохексилпропил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 19
- рацемичен 3- / 4-циклохексилбутил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 35
- рацемичен 3- / 2-циклопентилетил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 30
- рацемичен 3- / 3-метилбутил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/ е/ -
индол-6-ил-диметилкарбамат: 67
- рацемичен 3-фенетил-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-
6-ил-диметилкарбамат: 47
- рацемичен 3-пропил-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-
6-ил-диметилкарбамат: 40
- рацемичен 3- / 3-фенилпропил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-1Н-
бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 36
- рацемичен 3- / 3-морфолин-4-ил-пропил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-
1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 63
- рацемичен 3- / 2-пиперидин-1-ил-этил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-гексахидро-
1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 31
- рацемичен 3- / 5- / 1,3-диоксо-изоиндолин-2-ил/ -пентил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б
гексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 2,7
- рацемичен 3- / 4- / 1-оксо-изоиндолин-2-ил/ -бутил/ -цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 8,6

- рацемичен 3-/5-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-пентил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 4,5
- рацемичен 3-/6-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-гексил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 2,9
- рацемичен 3-/3-бензоил-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексагидро-1Н-
бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 8,3
- рацемичен 3-/4-бензоил-бутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексагидро-1Н-
бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 6,12
- рацемичен 3-/4-/3,4-диметокси-бензоил/-бутил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 1,4
- рацемичен 3-/5-/3,4-диметокси-бензоил/-пентил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-
гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 1,2
- рацемичен 3-/4-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-бутил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 13
- рацемичен 3-/5-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-пентил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 11
- рацемичен 3-/6-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-гексил/-цис-
2,3,3а,4,5,9б-гексагидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 8
- рацемичен 3-/3-/4-флуор-бензоил/-пропил/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гекса-
гидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат: 6,8
- рацемичен N-/4-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гекса-
гидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-бутил/-4-метансулфонил-бензамид: 6,7
- рацемичен N-/5-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гекса-
гидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-пентил/-4-метансулфонил-бензамид: 5,1
- рацемичен N-/6-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексагид-
ро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-гексил/-4-метансулфонил-бензамид: 5,6
- рацемичен N-/4-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гексагид-
ро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-бутил/-бензамид: 16
- рацемичен N-/5-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-гекса-
гидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-пентил-бензамид: 15,2

рацемичен N-/6-/6-диметилкарбамоилокси/-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-хексил/-бензамид: 11

рацемичен цис-/3-циклопентилпропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 14

рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ -индол-6-ил-диметилкарбамат: 95

рацемичен 3-/4-аминобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ -индол-6-ил-диметилкарбамат: 267

рацемичен 3-/5-аминопентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ -индол-6-ил-диметилкарбамат: 111

рацемичен 3-/6-аминохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ -индол-6-ил-диметилкарбамат: 8

рацемичен 3-бензил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 49

рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-октахидро-цис-изоиндол-2-ил/ пентил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат: 7

/+/-транс-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ -индол-6-ил-диметилкарбамат: 22.

Съединенията съгласно изобретението притежават освен това афинитети към сигма-рецептори /определен съгласно Weber et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 83/1986/,8784/ и частично към мускаринови рецептори /определен съгласно Watson et al., Pharmacol. Exp. Ther. 237 (1986),419 и съгласно Eberlein et al., Trends Pharmacol. Science 10 (1989),50.

От приложената по надолу таблица следва, че съединение А показва от една страна афинитет към сигма-рецептори и от друга страна преференциално към мускаринови рецептори от типа M2.

Рецептор	Радиолиганд	Процентно подтискане при концентрации	
		$10^{-7}M$	$10^{-5}M$
Сигма	/ 3H/-DTG	62,1	100,7
m1	/ 3H/-пирензепин	2,2	87,9
m2	/ 3H/-AFDX 384	31,3	94,8

Освен това съединението А притежава антагонистични свойства в мускариновия рецептор, тъй като то антагонизира в микромоларни концентрации индуцирана чрез мускаринови агонисти контракция при проба от *Plexus Myentericus* на морско свинче, /съгласно *Kilbinger et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 103 (1984) 313/.

Съединенията съгласно изобретението и техните фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли могат да се прилагат като лекарствени средства, например във форма на фармацевтични препарати; фармацевтичните препарати могат да се приемат орално, например във форма на таблетки, таблетки с покриващ слой, дражета, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или супозитории. Приемането може обаче да се осъществи също ректално, например във форма на супозитории, или парентерално, например във форма на инжекционни разтвори.

Както преди това бе споменато, лекарствени средства, които съдържат съединения съгласно изобретението или фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли на тези съединения, са също така предмет на настоящето изобретение, освен това изобретението обхваща и метод за получаване на такива средства, който се характеризира с това, че едно или по-вече съединения съгласно изобретението и/или фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли от тези съединения и при желание едно или по-вече други терапевтично активни вещества се въвеждат заедно с един или по-вече инертни пълнители в галенова форма за приемане.

За получаването на таблетки, таблетки с покривен слой, дражета или твърди желатинови капсули могат да се използват като инертни пълнители например лактоза, царевично нишесте или негови производни, талк, стеаринова киселина или нейни соли и други подобни.

За меки желатинови капсули като инертни пълнители са подходящи например растителни масла, восъци, мазнини, полутвърди или течни полиоли.

За получаването на разтвори и сиропи като инертни пълнители са подходящи например вода, полиоли, захароза, инвертна захар, глюкоза и други подобни.

За инжекционни разтвори като инертни пълнители са подходящи например вода, полиоли, глицерин, растителни масла и други подобни.

Като инертни пълнители за супозитории са подходящи например природни или втвърдени масла, восъци, мазнини, полутечни и течни полиоли и други подобни.

Фармацевтичните препарати могат да съдържат наред с това още средства за консервиране, разтворители, стабилизатори, умокрители, емулгатори, подслаждащи средства, средства за оцветяване, средства за ароматизиране, соли за промяна на осмотичното налягане, буфери, средства за покривен слой или антиоксиданти. Те могат да съдържат също още и други терапевтично ценни вещества.

Съединенията съгласно изобретението и фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли от тези съединения могат да се използват за лечение или профилактика на когнитивни смущения и на сенилна деменция /специално болест на Алцхаймер/ и за подобряване на силата на паметта. Дозировката може да варира в широки граници и естествено във всеки отделен случай зависи от индивидуалните дадености. Най-общо при орално приемане дневната доза възлиза на около 1 до 200 мг, при което обаче горната граница може да бъде надвишена, ако това се окаже препоръчително.

Предмет на изобретението е най-накрая също използването на съединенията съгласно изобретението и на фармацевтично приемливи присъединителни с киселини соли от тези съединения за получаването на лекарствени средства за лечение и профилактика на когнитивни смущения и на сенилна деменция /специално болест на Алцхаймер/ и за подобряване на силата на паметта.

В следващите примери, които илюстрират изобретението, които

обаче в никакъв случай не трябва да ограничават неговия обхват, температурите са посочени във $^{\circ}\text{C}$ / .

Пример 1:

а/ 439 г / 2,49 мола/ 5-метокси-2-тетралон и 227 мл / 3,67 мола/ пиридин се разтварят в 3 л толуол. След добавяне на 16,4 г / 0,09 мола/ монохидрат на р-толуолсулфонова киселина сместа се вари в продължение на 4 часа, при което образувалата се вода се отвежда непрекъснато посредством водоотделител. След това толуолът се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се разтваря в 1 л тетраhydroфуран, след което при стайна температура се прибавят на капки разтвор от 500 г / 2,70 мола/ йодацетамид в 2,5 л тетраhydroфуран. Сместа се вари в продължение на 30 минути с обратен хладник, след това се охлажда до стайна температура и разбъркването продължава 12 часа. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване и се промива с тетраhydroфуран. Получават се 475 г / 89% от теорет. добив/ 1,3,4,5-тетраhydro-6-метокси-2H-бензо/ е/ индол-2-он като бели кристали с точка на топене $220-222^{\circ}$.

б/ 313 г / 1,45 мола/ 1,3,4,5-тетраhydro-6-метокси-2H-бензо/ е/ индол-2-он се суспендират в 3 л метиленхлорид. След добавяне на 690 мл / 4,33 мола/ триетилсилан се прибавят бавно на капки при 0° 500 мл / 6,53 мола/ трифлуороцетна киселина, при което сместа се бърка в продължение на 3 часа при стайна температура, след това се охлажда в лед-етанолна баня, алкализира се с около 830 мл 28%-на натриева основа, излива се във вода, и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с наситен разтвор от готварска сол и се суши с натриев сулфат. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се суспендира в леденостуден етер. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване, промива се с етер и се суши. Получават се 210 г / 67% / рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/ е/ индол-2-он като бели кристали с точка на

топене: 192-194°.

в/Суспензия от 25 г /0,66 мола/ литиевоалуминиев хидрид в 2 л тетраhydroфуран се смесва на порции с 71,5 г /0,33 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол-2-он. Сместа се вари през нощта на обратен хладник, охлажда се до около -10° и след това се хидролизира, като се прибавят последователно на капки 25 мл вода, 25 мл 15%-на натриева основа и 75 мл вода. Твърдият остатък се отделя чрез филтруване и се промива след това с метиленхлорид. Органичните фази се концентрират. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид и разтворът се суши с натриев сулфат. След отстраняване на разтворителя чрез дестилиране във вакуум и кристализиране в хладилник се получават 64 г /96%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол като сиви кристали.

малка проба се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След концентриране и прекристализация из етанол се получава: рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол-хидрохлорид с точка на топене: 226-231°.

г/Суспензия от 24,1 г /0,12 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол, 28,3 г /0,15 мола/ 2-циклохексилетилбромид, 26,3 г /0,19 мола/ калиев карбонат и 6,22 г /0,04 мола/ натриев йодид в 550 мл етилметилкетон се варят в продължение на три дни под обратен хладник. Твърдото вещество се отделя чрез филтруване, разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се разтваря в етилов ацетат, след което разтворът се промива с вода и воден разтвор от готварска сол и се концентрира. След хроматография със силикагел / етилов ацетат и метиленхлорид в съотношение 1:2/ се получават 16,1 г /43%/ рацемичен цис-3-/ 2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол във вид на бежово масло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 313 / m^+ , 11/,

217/21/, 216/100/, 108/13/, 44/13/.

д/16,1 г /0,05 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/е/индол се варят с 270 мл 48%-на водна бромоводородна киселина в продължение на 3 часа при 120°C. След отстраняването на бромоводородната киселина чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид/вода. След екстракция с метиленхлорид при pH 8, разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум. След хроматографиране на силикагел /метиленхлорид и метанол в съотношение 10:1/ се получават 10,3 г /67%/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол във вид на бежово масло.

Малка проба се разтваря в етанол и се смесва с етанолна HCl. След концентриране и прекристализация из етанол се получава рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол-хидрохлорид с точка на топене 223-224°.

Е/Суспензия от 2,00 г /0,006 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 160 мл толуол се смесват с 2 мл /0,014 мола/ триетиламин, 0,88 г /0,007 мол 4-диметиламинопиридин и 0,7 мл /0,007 мола/ диметилкарбамоилхлорид и след това се варят в продължение на 4 часа под обратен хладник. След охлаждане, сместа се излива в наситен воден разтвор от натриев бикарбонат. След екстракция с метиленхлорид и хроматография на силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 1:2 се получават 2,40 г рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат във вид на масло.

масова спектроскопия: m/e [% от основния пик]: 370 / m^+ , 7/, 274 /13/, 273 /100/, 72 /60/.

Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След дестилиране се получават 2,34 г /94%/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-

6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бежова пяна.

Пример 2:

а/Разтвор от 6,98 г /0,023 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 70 мл метиленхлорид се смесва с разтвор от 5,80 г /0,017 мола/ /-/-2,2'/1,1'-бинафтил/фосфорна киселина в 70 мл етанол и 70 мл метиленхлорид. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум остатъкът се прекристализира пет пъти из етанол и след това се суспендира във воден разтвор от амоняк. Екстракция с етер дава 2,53 г /36%/ /+/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-тетрахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол като бели кристали с точка на топене 130-133°, $[\alpha]_D^{20} = +65,9^\circ$ /MeOH, C=1%/.

малка проба се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След концентриране и прекристализация из етанол се получава: /+/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 199-200°, $[\alpha]_D^{20} = +35,7^\circ$ /MeOH, C=1%/.

б/Суспензия от 2,53 г /0,008 мола/ /+/-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл толуол се смесва с 1,4 мл /0,01 мола/ триетиламин, 1,24 г /0,01 мола/ 4-диметиламинопиридин и 0,93 мл /0,01 мола/ диметилкарбамоилхлорид. Сместа се вари в продължение на 4 часа под обратен хладник. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря във метиленхлорид. Разтворът се екстрахира с вода и наситен воден разтвор от готварска сол. Екстрактите се сушат с натриев сулфат и се концентрират. Хроматография на силикагел с етилацетат/н-хексан/метиленхлорид в съотношение 1:1:1 дава 2,49 г от масло, което се разтваря в етанол и се смесва с 2,3 мл 8,3-молярен етанолев разтвор на солна киселина. След концентриране, остатъкът се смесва с метиленхлорид и се разтваря в него. След филтруване, разтворителят

се подлага на дестилация във вакуум. Остатъкът се суспендира в етил-ацетат. След филтруване и сушене при 60° във вакуум се получават 2,37 г /69% / +/- цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като безцветни кристали с точка на топене 207° .

Пример 3:

а/ Разтвор от 14,1 г /0,047 мола/ рацемичен цис-3-/2-цикло-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 150 мл метиленхлорид се смесва с разтвор от 9,81 г /0,028 мола/ +/-2,2'-/1,1'-бинафтил/фосфорна киселина в 150 мл етанол и 150 мл метиленхлорид. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се прекристализира петкратно из етанол и след това се суспендира във воден разтвор от амоняк. Екстракция с етер дава 2,09 г /14% / -/- цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол като бели кристали с точка на топене $130-133^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -63,4^{\circ}$ / MeOH , $C=1\%$ /.

Малка проба се разтваря в етанол и се разрежда с етанолна солна киселина. След концентриране на разтвора и прекристализация из етанол на остатъка се получава -/- цис-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене $199-200^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -33,7^{\circ}$ / MeOH , $C=1\%$ /.

б/ Суспензия от 1,78 г /0,006 мола/ -/- цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл толуол се смесва с 1 мл /0,007 мола/ триетиламин, 0,87 г /0,007 мола/ 4-диметиламинопиридин и 0,66 мл /0,007 мола/ диметилкарбамоилхлорид и се загряват при врене под обратен хладник в продължение на 24 часа. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, след което разтворът се екстрахира с вода и разтвор от готварска сол. Екстрактите се сушат с натриев сулфат и се концентрират. Хроматография на силикагел с метиленхлорид

и метанол в съотношение 20:1 дава 1,12 г от масло, което се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След концентриране и прекристализация из етилацетат се получават 0,70 г /29%/-/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като безцветни кристали с точка на топене 206°.

Пример 4:

а/Разтвор от 1,00 г /0,005 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/е/индол в 60 мл етилметилкатон се смесва с 0,86 г /0,006 мола/ калиев карбонат, 0,29 г /0,002 мола/ натриев иодид и 1,40 г /0,005 мола/ N-/4-бромбутил/фталимид. Сместа се нагрява при врене под обратен хладник в продължение на 24 часа и след охлаждане се разрежда с вода. Провежда се екстракция с етилацетат, екстрактите се сушат с натриев сулфат и разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум. Хроматография на силикагел с метиленхлорид и метанол в съотношение 20:1 дава 2,10 г /количествен/ суров рацемичен цис-N-/4-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/е/индол-3-ил/бутил/фталимид като светложълти кристали. Малка проба се прекристализира из етилацетат/етер и след това показва точка на топене 103-105°.

б/Разтвор от 2,00 г /0,005 мола/ рацемичен цис-N-/4-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/е/индол-3-ил/бутил/-фталимид в 100 мл метиленхлорид се разрежда на капки с разтвор от 2,4 мл /0,025 мола/ бортрибромид в 10 мл метиленхлорид, след което се разбърква в продължение на час и половина при стайна температура. При охлаждане с ледена баня се прибавят на капки 32 мл /0,065 мола/ 2-н натриева основа. Сместа се излива във вода, след което се добавя воден разтвор от натриев бикарбонат, до достигане на pH 8. Провежда се екстракция с метиленхлорид, сушене на екстрактите с натриев сулфат и дестилация на разтворителя във вакуум. Хроматография на силикагел

с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 дава масло, което се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация и прекристализация из метанол се получават 0,3 г /14%/ рацемичен N-/4-/цис-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3H-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/фталимид-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 258-260°/с разлагане/.

в/Смес от 0,12 г /0,28 ммola/ рацемичен цис-N-/1,2,3а,4,5,9 хексахидро-6-хидрокси-3H-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/фталимид-хидрохлорид, 0,03 мл /0,34 ммola/ диметилкарбамоилхлорид, 0,05 мл /0,34 ммол триетиламин и 0,042 г /0,34 ммola/ 4-диметиламинопиридин в 10 мл толуол се загрява при врене под обратен хладник в продължение на 4 часа и след това се излива във вода. Екстрахира се с толуол, екстрактите се сушат с натриев сулфат и разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 и след това се разтваря в етанол. Разтворът се смесва с етанолна солна киселина и се концентрира чрез загряване. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид, добавя се етер, разтворителя се отделя чрез дестилация и се получават 0,11 г /79%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/4-фталимидобутил/-1H-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като пiana.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 461 / m^+ , 8/, 457 /2/, 274 /19/, 273 /100/, 216 /4/, 200 /3/, 160 /10/, 130 /2/, 72 /57/.

Пример 5:

а/Разтвор от 1,00 г /0,005 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б хексахидро-6-метокси-1H-бензо/ е/ индол в 60 мл етилметилкатон се смесва с 0,85 г /0,006 мола/ калиев карбонат, 0,28 г /0,002 мола/ натриев йодид и 1,60 г /0,005 мола/ N-/6-бромхексил/фталимид. Смес-та се загрява при врене в продължение на 24 часа под обратен хладник охлажда се, смесва се с вода и се екстрахира с етилацетат. Екстрактите се сушат с натриев сулфат, след което разтворителят се отделя чрез

дестилация във вакуум. След хроматография на остатъка на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 се получават 1,90 г масло което се разтваря в метиленхлорид. След добавяне на етанолна солна киселина и отстраняване на разтворителя чрез дестилация се получават 2,00 г /87%/ рацемичен цис-N-/6-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ фталимид-хидрохлорид.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 432 / M^+ , 6/, 217 /15/, 216 /100/, 185 /4/, 160 /7/.

б/Разтвор от 1,80 г /0,004 мола/ рацемичен цис-N-/6-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ фталимид-хидрохлорид в 100 мл метиленхлорид се смесва с прибавян на капки разтвор от 1,8 мл /0,019 мола/ бортрибромид в 10 мл метиленхлорид. Сместа се разбърква в продължение на час и половина при стайна температура, след това при охлаждане с ледена баня се смесва с прибавяна на капки 25 мл /0,05 мола/ 2-нормална натриева основа, след което сместа се излива във вода, добавя се воден разтвор от натриев бикарбонат, докато се получи рН 8. Провежда се екстракция с хлороформ, екстрактите се сушат с натриев сулфат и разтворителя се отделя чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1. Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След отстраняване на разтворителя чрез дестилация и прекристализиране из метанол се получават 0,93 г /53%/ рацемичен цис-N-/6-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ фталимид-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 218°C.

в/Смес от 0,30 г /0,66 мммола/ рацемичен цис-N-/6-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ фталимид-хидрохлорид, 0,06 мл /0,66 мммола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,19 мл /1,32 мммола/ триетиламин и 0,08 г /0,66 мммола/ 4-диметиламинопиридин в 10 мл толуол се загрява при врене под обратен хладник в продълже-

ние на 24 часа и след това се излива във наситен воден разтвор от натриев бикарбонат. Провежда се екстракция с метиленхлорид, екстрактът се сушат с натриев сулфат и разтворителя се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 и се разтваря в метиленхлорид. Разтворът се смесва с етанолна солна киселина и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид, добавя се етер и разтворителят се отстранява чрез дестилация. Получават се 0,12 г /32% рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/6-фталимидохексил/-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като пена. масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 489 / M^+ , 7/, 396 /2/, 274 /19/, 273 /100/, 201 /2/, 160 /8/, 72 /64/.

Пример 6:

а/ 28 г /0,16 мола/ 5-метокси-2-тетралон и 12,5 г /14,5 мл, 0,175 мола/ пиролидин се разтварят в 150 мл толуол. Сместа се затрива при врене с водоотделител в продължение на 2 часа, охлажда се, смесва се с 31,7 г /0,19 мола/ етилов естер на бром оцетна киселина и се загрява още два часа при врене под обратен хладник. След това сместа се изпарява, остатъкът се разтваря в 150 мл етанол/вода в съотношение 5:1 и отново се загрява в продължение на 2 часа под обратен хладник. Разтворителят се отделя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря в етилацетат. Разтворът се промива с вода и наситен разтвор от готварска сол, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в етер, третира се с активен въглен и се прекристализира. Получават се 18,4 г рацемичен 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетнокиселинен етилов естер като бели кристали, от матерния разтвор чрез хроматография на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 4:1 могат да се получат други 10,3 г бели кристали. Общият добив е 28,7 г /68% бели кристали с точка на топене 36-40°.

б/ Разтвор от 6,30 г /0,024 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-

тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 100 мл толуол се смесва с 3,1 мл /0,024 мола/ 4-/2-аменоетил/морфолин, след което сместа се загрява при врене в продължение на 20 часа с водоотделител. След концентриране сместа се хидрира с 1 г Рене-никел в 100 мл етанол при 120° и 180 бара. Продуктът се хроматографира на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 9:1. Получават се 6,80 г /36%/ масловиден рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-морфолиноетил/-2н-бензо/е/индол-2-он.

масова спектроскопия: m/e от основния пик: 330 / m^+ , 3/, 299 /1/, 160 /3/, 149 /4/, 113 /23/, 100 /100/.

в/1,0 г /27,2 ммол/ литиевоалуминиев хидрид се суспендира в 20 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. След прибавяне на разтвор от 6,8 г /0,021 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-морфолиноетил/-2н-бензо/е/индол-2-он на капки в 20 мл тетраhydroфуран, сместа се загрява при врене под обратен хладник в продължение на 1 час и след това се смесва чрез добавяне във вид на капки внимателно най-напред 5 мл етилацетат, а след това с наситен воден разтвор от натриев сулфат, докато се получи напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране на филтрат, остатъкът се разтваря в 100 мл етанол. Към разтвора се прибавя на капки 7 мл /0,041 мола/ 21%-на етанолна солна киселина и сместа се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура, при което се утаяват кристали. Прекристализация на тези кристали из етанол води до 6,35 г /79%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-морфолиноетил/-1н-бензо/е/индол-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 125-155° /с разлагане/.

г/6,23 г /0,016 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-морфолиноетил/-1н-бензо/е/индол-хидрохлорид се разтварят в 0,5 л 48%-ен воден пг, загряват се при врене в продължение на 4 часа под обратен хладник и след това се съгъстват, след което

остатъкът се разтваря във вода. Разтворът се неутрализира, като най-напред се добавя твърд натриев карбонат и след това наситен воден разтвор от натриев бикарбонат. Сместа се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 , органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, респективно натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се, филтратът се концентрира и се хроматографира остатъка с 0,27 кг силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 4:1. Продуктът /4,8 г/ се разтваря в 150 мл етанол. Прибавят се на капки 6 мл /0,035 мола/ 21%-на етанолна солна киселина и сместа се бърка в продължение на 4 часа при стайна температура, при което се отделят кристали. Прекристализация из етанол води до 4,97 г /82% рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-морфолиноетил/-1Н-бензо/е/индол-6-ол-дихидрохлорид като бели кристали с точка на топене 230-275°/с разлагане/.

д/1,00 г /0,03 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-морфолиноетил/-1Н-бензо/е/индол-6-ол-дихидрохлорид, разтворен в 50 мл вода, се неутрализира с 5,6 мл 1-нормална натриева основа /5,6 ммola, 2,1 еквивалента/. Провежда се екстракция с етер, органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, съответно натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се съгъстява филтрат. Масловидният остатък се разтваря в 50 мл толуол. Добавят се последователно един след друг 0,30 г /0,41 мл, 0,003 мола/ триетиламин, 32,5 мг /266 микромола, 0,1 еквивалента/ 4-диметиламино пиридин и 0,27 мл /0,003 мола/ диметилкарбамоилхлорид. Сместа се загрява в продължение на 2 часа при врене под обратен хладник и се екстрахира с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, съответно натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се, филтратът се съгъстява и остатъкът се хроматографира на 220 г силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 9:1. Полученото масло /0,8 г/ се разтваря в 10 мл етанол. Прибавят се на капки 0,92 мл /0,0045 мола/ 4,89-нормален етанол.

HCl-разтвор и се провежда утаяване с етилацетат. Кристалите се отделят чрез филтруване, разтварят се в горещ етанол и се обработват с активен въглен. След филтруване, съгъстяване и прекристализация из етанол и етилацетат се получават 0,57 г /48% рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-морфолиноетил/-1Н-бензо/ е/индол-6-ил-диметилкарбамат дихидрохлорид като бели кристали с точка на топене 170-220° /с разлагане/.

Пример 7:

а/Разтвор от 15,0 г /0,057 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 250 мл толуол се смесва с 9,45 мл /0,114 мола/ пропиламин, след което сместа се загрява при врене в продължение на 17 часа с водоотделител. След съгъстяване и трикратна прекристализация се получават 4,4 г бели кристал. Хроматография на матерния разтвор на силикагел с етер/хексан в съотношение 2:1 и прекристализация води до 2,45 г допълнителен материал. Общият добив е 6,85 г, точка на топене: 81-83°.

6,80 г от получения продукт се хидрират с 1,5 г Реней-никел в 400 мл етанол при 120° и при 140 бара в продължение на 15 часа. Продуктът се хроматографира на силикагел с хексан/етер в съотношение 1:1. Получават се 5,20 г масловиден рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропил-2Н-бензо/ е/индол-2-он.

б/2,73 г /0,027 мола/ диизопропиламин се разтварят под атмосфера от аргон в 150 мл сух тетраhydroфуран. При -78° се добавят на капки 16,7 мл 1,61 мола бутиллитий в хексан /0,027 мола/, след което сместа се бърка в продължение на 15 минути при 0°, отново се охлажда до -78° и се прибавя на капки разтвор от 6,40 г /0,025 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропил-2Н-бензо/ е/индол-2-он в 100 мл тетраhydroфуран. Оставяме температурата на жълтия разтвор да се повиши до 0°, след което сместа се охлажда отново до -78°, и след това се прибавя на капки разтвор от 3,83 г /0,027 мола/

метилиодид в 30 мл тетраhydroфуран. Остава се температурата на сместа да се повиши до 0° и тя се бърка в продължение на 3 часа при тази температура. Внимателно се прибавя на капки след това 10 мл наситен воден NH_4Cl -разтвор. Сместа се разклаща с етилацетат, след което органичната фаза се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се сгъстява. Остатъкът се хроматографира на 150 г силикагел с хексан/етер в съотношение 1:1 и се получават 4,8 г /71%/ рацемичен 1,3,3 α ,4,5,9б α -хексахидро-6-метокси-1 α -метил-3-пропил-2H-бензо/е/-индол-2-он като светложълто масло.

в/ 1,33 г /0,0035 мола/ литиевоалуминиев хидрид се прибавят към разтвор от 4,8 г /0,018 мола/ рацемичен 1,3,3 α ,4,5,9б α -метил-3-пропил-2H-бензо/е/-индол-2-он в 100 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Сместа се загрява при врене под обратен хладник в продължение на 2 часа и след това при $5-10^{\circ}$ се добавя внимателно най-напред 10 мл наситен воден NH_4Cl -разтвор и след това 50 мл вода и сместа се разклаща с етилацетат. Органичната фаза се суши с магнезиев сулфат, филтрува се и се сгъстява, след което остатъкът се хроматографира на 130 г силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 49:1. Получават се 4,35 г /95%/ рацемичен 2,3,3 α ,4,5,9б α -хексахидро-6-метокси-1 α -метил-3-пропил-1H-бензо/е/-индол като светложълто масло.

г/ 4,35 г /0,017 мола/ рацемичен 2,3,3 α ,4,5,9б α -хексахидро-6-метокси-1 α -метил-3-пропил-1H-бензо/е/-индол се загряват при врене в продължение на час и половина под обратен хладник в 150 мл 48%-ен воден НВг, след което сместа се сгъстява. Остатъкът се неутрализира с 50 мл вода, 5 мл 2-н воден разтвор от натриева основа и 50 мл наситен воден разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира три пъти с по 100 мл CH_2Cl_2 . Събраните органични фази се сушат с магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират. Кафявият остатък /4,8 г/ се разтваря в 10 мл етанол и 30 мл етилацетат, след което се добавя на капки 3,7 мл /21,5 ммола/ 5,8-нормален етанолен HCl -разтвор

Сместа се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура, при което се утаяват кристали. Кристалите се филтруват с вакуумпомпа, промиват се с етилацетат и етер и се сушат във вакуум / 2,7 грама/. От матерният разтвор могат да се добият допълнително още 1,1 грама. Цялото количество се разтваря в метанол, след което разтворът се третира с активен въглен, филтрува се и се сгъстява. Остатъкът се прекристализира двукратно из метанол/ етилацетат и се получават 2,65 г /56%/ рацемичен 2,3,3а α ,4,5,9б α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол-хидрохлорид с точка на топене 201-203°.

д/ 1 г /0,0035 мола/ рацемичен 2,3,3а α ,4,5,9б α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол-хидрохлорид, разтворени в 50 мл вода, се неутрализира с 3,7 мл 1-нормална натриева основа, след което се екстрахира с етер. Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, съответно натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се сгъстява. Масловидният остатък се разрежда с 50 мл толуол, след което последователно се добавят 0,38 г /0,52 мл, 0,004 мола/ триетиламин и 43,3 мг /355 микромола, 0,1 еквивалент/ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 0,34 мл /0,004 мола/ диметилкарбамоилхлорид. Сместа се загрява при зрене под обратен хладник в продължение на 2 часа, след това се охлажда и се излива във вода, и след това се разклаща с CH₂Cl₂. Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, съответно натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се хроматографира на 220 г силикагел с метиленхлорид/ метанол в съотношение 9:1. Полученото масло /1,1 г/ се разтваря в 10 мл етанол, след което се прибавят на капки 0,75 мл /3,7 мммола/ 4,89-нормален HCl-разтвор, а след това етилацетат до помътняване на разтвора. Така получената смес се бърка в продължение на 4 часа при стайна температура и в продължение на 1 час при 0°C. Отделените кристали се отделят чрез филтруване с нутчфилтър, промиват се с етилацетат и се

сушат в продължение на 3 часа при 150°/0,02 тора.Получават се 1,14 г /91%/ рацемичен 2,3,3а α ,4,5,9б α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 240-247°.

Пример 8:

а/8,81 г /0,05 мола/ 8-метокси-2-тетралон и 3,91 г /4,55 мл, 0,055 мола/ пиролдин се разтварят в 50 мл толуол.Сместа се загрява в продължение на 2 часа при врене с водоотделител,след охлаждане се смесва с 10,2 г /0,06 мола/ етилов естер на бромоцетна киселина, след това отново се загрява при врене в продължение на 2 часа под обратен хладник и накрая се сгъстява.Остатъкът се разтваря в 60 мл етанол/вода в съотношение 5:1,и разтворът отново в продължение на 2 часа се загрява при врене под обратен хладник.След това разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум.Разтворът на остатък с етилацетат се промива с вода и наситен разтвор от готварска сол, суши се с вагнезиев сулфат,филтрува се и се сгъстява.Остатъкът се хроматографира на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 4:1.Получават се 12,0 г /92%/ масловиден рацемичен 1,2,3,4-тетрахидро-8-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетнокиселинен етилов естер.

б/Разтвор от 11,8 г /0,045 мола/рацемичен етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-8-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 100 мл толуол,се смесва с 7,4 мл /0,09 мола/ пропиламин.Сместа се загрява при врене в продължение на 20 часа с водоотделител и след това се концентрира.Остатъкът се хидрира с 4 г Реней-никел в 200 мл етанол при 120° и 140 бара.Продуктът се хроматографира на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 1:1.Получават се 10,1 г /87%, масловиден рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-9-метокси-3-пропил-2H-бензо/е/индол-2-он.мостра кристализира из хексан и дава бели кристали с точка на топене 74-76°С.

в/1,44 г /0,038 мола/ литиевоалуминиев хидрид се суспендират в 20 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон, след което се добавя на капки разтвор от 9,33 г /0,038 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-9-метокси-3-пропил-2H-бензо/ е/ индол-2-он в 50 мл тетраhydroфуран. Сместа се нагрива при врене в продължение на 1 час под обратен хладник и след охлаждане внимателно се добавят на капки 10 мл етилацетат и след това наситен воден разтвор от натриев сулфат докато се получи напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране на филтрата се получава рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-9-метокси-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол като масло, което без последващо пречистване се използва направо в следващия етап.

г/8,58 г /0,035 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-9-метокси-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол се загряват при врене в 0,5 л 48%-ен воден НВг в продължение на 4 часа под обратен хладник. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 200 г /5 мола/ натриева основа. Добавя се твърд натриев бикарбонат и сместа се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 . Събраните органични фази се промиват с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат, съответно натриев хлорид, сушат се с натриев сулфат, филтруват се и се концентрират. Остатъкът се хроматографира на силикагел с етилацетат. Продуктът кристализира в хексан. Получават се 6,4 г /80%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол-9-ол като бели кристали с точка на топене 130-132°.

о,22 г /0,025 мола/ от него се разтварят в 220 мл етилацетат/етанол в съотношение 10:1, след което се добавят на капки 6 мл /0,035 мола/ 5,87-моларен етанолен НСІ разтвор и сместа се бърка в продължение на 4 часа при 0°. Получават се 6,18 г /82%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол-9-ол-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 207-213°.

д/Смес от 1,10 г /0,004 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-

хексахидро-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол-9-ол-хидрохлорид, 0,61 г /0,005 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 1,4 мл /0,01 мола/ триетиламин и 0,61 /0,005 мола/ 4-диметиламинопиридин в 40 мл толуол се нагрива при врене в продължение на 4 часа под обратен хладник и след това се излива в наситен воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с метиленхлорид. Екстрактът се суши с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира чрез изпаряване във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография на силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 99:1 и на алуминиев оксид с метиленхлорид и се разтваря в етанол. След добавяне на етанолна солна киселина, разтворителят се отделя чрез дестилация. Получават се 1,20 г /86%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/ е/ индол-9-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид във вид на пена.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 302 / m^+ , 9/, 273/51/, 72 /100/, 42 /18/.

Пример 9:

а/ Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 80 мл толуол, добавят се 1,98 мл /0,01525 мола/ аминометил-циклохексан и сместа се нагрива при врене с водоотделител в продължение на 23 часа. След съгъстяване, остатъкът се хидрира с 1,5 г Реней-никел в 150 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа. След хроматография на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 3:1, продуктът се разтваря в горещ изопропилетер и кристализира при стайна температура. Получават се 3,32 г /80%/ рацемичен цис-3-циклохексилметил-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/ е/ индол-2-он като бели кристали с точка на топене: 136-137°.

б/ 0,92 г /0,02412 мола/ литиевоалуминиев хидрид се суспендират в 40 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Прибавя се на капки разтвор от 3,78 г /0,01206 мола/ рацемичен цис-3-циклохек-

силметил-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/е/индол-2-он в 40 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрива при врене под обратен хладник в продължение на 2 часа. Унимателно се прибавят на капки последователно един след друг 0,9 мл вода, 0,9 мл 4-нормална натриева основа и 2,7 мл вода, след което сместа се нагрива при врене под обратен хладник до получаването на напълно бяла утайка. След добавяне на сух натриев сулфат, филтруване и концентриране се получава масло, което се хроматографира на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 4:1. Получават се 3,53 г /89%/ маслоподобен рацемичен цис-3-циклохексилметил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/е/индол масова спектроскопия: m/e /%от основния пик/: 299 / $C_{20}H_{29}NO^+$, 5/, 216 /100/, 135 /8/, 150 /10/, 144 /7/, 115 /14/.

в/ 3,46 г /0,01155 мола/ рацемичен цис-3-циклохексилметил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/е/индол се разтварят в 0,13 л 48%-ен воден НВг и се нагриват при врене под обратен хладник в продължение на 5 часа. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 46,3 г /1,16 мола/ натриева основа, при което след добавяне на твърд натриев бикарбонат, сместа се разклаща трикратно с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат и след това се филтрува, след което филтратът се концентрира. Чрез хроматография на остатъка на силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 4:1 се получават 3,38 г /100%/ масловиден рацемичен цис-3-циклохексилметил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ол.

0,49 г /0,00171 мола/ от полученото масло се разтварят в 15 мл метанол. Добавят се на капки 0,35 мл /0,00173 мола/ 4,93-нормален етанолен НСІ-разтвор и сместа се концентрира. Полученият като остатък хидрохлорид кристализира из етанол/етер. Добив: 0,47 г /85%/ като бели кристали с точка на топене: 195-197°.

г/ 2,78 г /0,00973 мола/ рацемичен цис-3-циклохексилметил-

2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ол се разтварят в 50 мл толуол. Последователно се добавят 1,97 г /2,71 мл, 0,01948 мола/ триетиламин и 120 мг /980 микромола, 0,1 еквивалента/ 4-диметиламинопиридин и след това се прибавя на капки 1,79 мл /0,01948 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрява при врене в продължение на два часа под обратен хладник, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка с 220 г силикагел и циклохексан/етилацетат в съотношение 1:1 като елюент се получават 3,3 г /95%/ масловиден рацемичен цис-3-циклохексилметил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат.

3,24 г /0,00909 ммла/ от полученото масло се разтварят в 30 мл етанол. Прибавят се на капки 1,83 мл /9,12 ммола/ 4,93-нормален етанолен HCl-разтвор и сместа се концентрира. Полученият като остатък хидрохлорид кристализира из ацетонитрил/етер. Добив: 2,99 г /82%/ бели кристали с точка на топене: 192-194°.

Пример 10:

а/Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 30 мл толуол, добавят се 2,29 мл /0,016 мола/ 3-фенилпропиламин и сместа се нагрява при врене с водоотделител в продължение на 20 часа. След концентриране, остатъкът се хидрира с 1,5 г Реней-никел в 150 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа. Продуктът се хроматографира през силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 2:1. Получават се 3,13 г /61%/ масловиден рацемичен цис-3-/3-циклохексилпропил/-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/е/индол-2-он. масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 341 /C₂₂H₃₁N₂O₂⁺, 92/, 258 /52/, 245 /26/, 230/100/, 173/72/, 158/52/, 144/23/, 128/19/, 115/6/, 60,39 г /0,010 мола/ литиевоалуминиев хидрид се суспендират

в 40 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Добавя се на капки разтвор от 3,26 г /0,00955 мола/ рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил/-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/ е/индол-2-он в 30 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрява при врене в продължение на два часа под обратен хладник. Внимателно след това се добавят на капки последователно 10 мл етилацетат и наситен воден разтвор от натриев сулфат, до получаването на напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране се получава масло, което се хроматографира през силикагел с циклохексан/етилацетат в съотношение 1:1. Получават се 2,64 г /84%/ масловиден рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/ е/индол.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 327 / $C_{22}H_{33}NO^+$, 10/, 216 /100/, 185 /5,5/, 159 /7/, 144 /4,5/.

в/ 2,62 г /0,008 мола/ рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил 2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/ е/индол се разтварят в 0,09 л 48%-ен воден НВг и се нагряват при врене под обратен хладник в продължение на 5 часа. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 32 г /0,8 мола/ натриева основа, при което след добавяне на твърд натриев бикарбонат тя се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка през силикагел с циклохексан и етилацетат в съотношение 1:1 се получават 0,92 г /37%/ масловиден рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/индол-6-ол.

0,201 г от полученото масло се разтварят в 1 мл етанол. добавят се на капки 0,135 мл /0,673 мола/ 5-нормален етанолен НСІ-разтвор и след това етилацетат, до помътняването на разтвора. След това сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура и един час при 0°. Отделените кристали се филтруват с нутцфилтър

промиват се с етилацетат и се сушат при $150^{\circ}/0,02$ тора в продължение на 2 часа. Получават се 0,20 г /89%/ **хидрохлорид**, като бели кристали с точка на топене $216-221^{\circ}$.

г/0,67 г /0,00214 мола/ **рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/индол-6-ол** се разтварят в 20 мл толуол. Добавят се последователно 0,277 г /0,31 мл, 0,00224 мола/ триетиламин, и 26 мг /214 микромола, 0,1 еквивалента/ 4-диметиламинопиридин и след това се прибавят на капки 0,21 мл /0,00224 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрява при врене под обратен хладник в продължение на 5 часа, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка през 220 г силикагел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 се получават 0,787 г масло, което се разтваря в 5 мл етанол. Прибавят се на капки 0,42 мл /2,1 ммoла/ 5-нормален етанолен HCl -разтвор и след това етилацетат, до помътняването на разтвора, след което сместа се бърка в продължение на 16 часа при стайна температура. Отделените кристали се филтруват с нутчфилтър, прекристализират и се сушат при $100^{\circ}/0,02$ тора в продължение на 3 часа. Получават се 0,55 г /61%/ **рацемичен цис-3-/3-циклохексил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид** като бели кристали с точка на топене $158-163^{\circ}$.

Пример 11:

а/Разтварят се 5,0 г /0,0191 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 100 мл толуол. Добавят се 3,0 мл /0,0191 мола/ 4-фенил-бутиламин и сместа се нагрява при врене в продължение на 16 часа с водоотделител. След концентриране, остатъкът се хидрира с 2,0 г Реней-никел в 200 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа. Продуктът се хромато-

графира през силикагел с н-хексан/етилацетат в съотношение 3:1. Получават се 5,60 г /82,5%/ маслоподобен рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2п-бензо/ е/ индол-2-он.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 355/ $C_{23}H_{33}NO_2^+$, 60/, 272 /16/, 258 /11/, 244/12/, 230 /60/, 173 /40/, 159 /30/, 115 /25/, 83 /18/, 55 /100/, 41 /83/.

6/ 0,79 г /0,0208 мола/ литиевоалуминиев хидрид се суспендират в 20 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Прибавят се на капки 5,60 г /0,01575 мола/ рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2п-бензо/ е/ индол-2-он, разтворен в 60 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрива при врене под обратен хладник в продължение на половин час. Внимателно се прибавят на капки последователно 10 мл тетраhydroфуран/вода в съотношение 4:1, 4 мл 15%-на водна натриева основа и 2 мл вода, след което сместа се нагрива при врене под обратен хладник в продължение на 15 минути, до получаването на напълно бяла утайка. След филтруване, концентриране и хроматография на остатъка през силикагел с н-хексан/етилацетат в съотношение 1:1 се получават 5,0 г /93%/ масовиден рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1п-бензо/ е/ инд

в/5,0 г /0,0146 мола/ рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1п-бензо/ е/ индол-6-ол се разтваря в 0,17 л 48%-ен воден НВг и сместа се нагрива при врене под обратен хладник в продължение на 5 часа. След това тя се излива върху 200 г лед и се смесва с 200 мл 28%-ен воден разтвор от натриева основа. Сместа се разклаща три пъти с етилацетат, след което органичната фаза се промива с наситен разтвор от готварска сол, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка през силикагел с н-хексан/етилацетат 1:1 се получават 4,3 г /90%/ маслоподобен рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-2,3,3а,4,5,9б-

хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ол.

1,0 г /0,00305 мола/ от полученото масло се разтваря в 50 мл етанол. Добавят се на капки 0,74 мл /3,36 мммола/ 4,56-нормален етанолен HCl-разтвор, сместа се охлажда до 0° и се смесва със 100 мл етер. Отделените кристали се филтруват с нутчифилтър, промиват се със студен етер и се сушат в продължение на 1 час при 150°/0,05 тора. Получават се 0,98 г /88%/ хидрохлорид във вид на бели кристали с точка на топене 228-230°.

г/3,30 г /0,1008 мола/ рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/ 2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ол се разтварят в 70 мл 1,2-дихлоретан. Добавят се последователно 3,05 г /4,2 мл, 0,0301 мола триетиламин и 330 мг /2,70 микромола, 0,27 еквивалента/ 4-диметиламинопиридин и след това се прибавят на капки 2,8 мл /0,03024 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрива при врене под обратен хладник в продължение на 1 час, след това се охлажда, излива се върху вода и се разклаща с CH₂Cl₂. Органичната фаза се промива с наситен воден разтвор от готварска сол, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира, след което остатъкът се хроматографира върху силикагел с н-хексан/ етилацетат в съотношение 1:1. Полученото масло /3,2 г/ се разтваря в 100 мл етер. Прибавят се на капки 1,85 мл /8,83 мммола/ 4,78-нормална етанолна HCl и маслената суспензия се облъчва с ултразвук в ултразвукова баня. След това сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура и отделените кристали се филтруват с нутчифилтър. След прекристализация из 120 мл горещ етилацетат и сушене при 100°/0,02 тора в продължение на 3 часа се получават 2,90 г /83%/ рацемичен цис-3-/4-циклохексил-бутил/-2,3,3а,4,5,9 хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид във вид на бели кристали с точка на топене 145-147°.

пример 12:

а/Разтварят се 5,0 г /0,0246 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,-

5,9б-хексахидро-6-метокси-1н-бензо/ е/ индол в 100 мл CH_2Cl_2 , добавят се 4,1 мл /0,0295 мола/ триетиламин и след това се прибавят на капки при 15° и атмосфера от аргон 4,3 мл /0,0295 мола/ хлорид на 3-циклопентилоцетна киселина, разтворени в 40 мл CH_2Cl_2 . Сместа се разбърква в продължение на половин час при стайна температура, след това се излива във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматографи на остатъка върху силикагел с н-хексан/ етилацетат 3:1 се получават 6,50 г /84%/ светложълт рацемичен цис-3-/циклопентил-ацетил/-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1н-бензо/ е/ индол във вид на масло. масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 313/ $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2^+$, 28/, 245 /26/, 186/34/, 173/16/, 160/17/, 115/13/, 87 /100/.

6/1,02 г /0,0269 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 30 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Прибавя се на капки разтвор от 6,5 г /0,0207 мола/ рацемичен цис-3-/циклопентил-ацетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1н-бензо/ е/ индол в 80 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрява при врене под обратен хладник в продължение на 1 час. Внимателно се прибавят на капки последователно 10 мл тетраhydroфуран/ вода 9:1, 2мл 4-нормален воден разтвор от натриева основа и 2 мл вода, след което сместа се нагрява при врене под обратен хладник в продължение на 15 минути, до получаването на напълно бяла утайка. След филтруване и концентрация се получава масло, което се разтваря в 100 мл етанол. Прибавят се на капки 5,1 мл /0,0245 мола/ 4,78 нормален етанолан HCl -разтвор, сместа се разбърква допълнително 15 минути и след това се концентрира. Остатъкът кристализира из 100 г горещ етилацетат. Получават се 5,87 г /86%/ рацемичен цис-3-/2-циклопентил-етил/-6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1н-бензо/ е/ индол-хидрохлорид във вид на бели кристали с точка на топене $185-187^\circ$ /с разлагане/.

в/5,80 г /0,0173 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклопентил-етил/-6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-хидрохлорид се разтварят в 0,18 л 48%-ен воден НВг и се нагряват при врене под обратен хладник в продължение на 5 часа.Сместа се излива в около 200 г лед и се смесва с 200 мл 28%-ен воден разтвор от натриева основа.Сместа се разклаща три пъти с етилацетат,след което органичната фаза се промива с наситен разтвор от готварска сол,суши се с магнезиев сулфат,филтрува се и се концентрира.Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етилацетат се получават 4,20 г /85%/ рацемиче цис-3-/2-циклопентил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол 6-ол във вид на масло.

1,2 г /0,0042 мола/ от полученото масло се разтварят в 25 мл етанол.Добавят се на капки 1,05 мл /0,00505 мола/ 4,80-нормален етанолен НСІ-разтвор и бялата суспензия се смесва с 50 мл етер.Сместа се разбърква 1 час при 0°.Получените кристали се отстраняват чрез нутчифилтър,промиват се с вода и се сушат при 150°/0,02 тора в продължение на 2 часа.Получават се 1,20 г /89%/ хидрохлорид във вид на бели кристали с точка на топене: 205-207°C /с разлагане/.

г/3,0 г /0,0105 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклопентил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол се разтварят в 100 мл 1,2-дихлоретан.Прибавят се последователно 3,2 г /4,4 мл, 0,0315 мола триетиламин и 300 мг /0,00446 мола, 0,25 еквивалента/ 4-диметиламинс пиридин и след това се прибавят на капки 3,1 мл /0,0315 мола/ диметиамид на хлормравчена киселина.Сместа се нагрява при врене под обратен хладник в продължение на час и половина,след това се охлажда,излива се във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 .Органичната фаза се промива с наситен воден разтвор от готварска сол,суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира.Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етилацетат/н-хексан 1:1 се получават 3,2 г масло,което се разтваря в 60 мл етилацетат.Прибавят се на капки 2,1 мл /0,010 мо

4,78-нормален етанолен HCl-разтвор, след което при охлаждане до 0° се отделят кристали. Кристалите се филтруват с нутчифилтър и се сушат при 130°/0,02 тора в продължение на час и половина. Получават се 2,93 г /83%/ рацемичен цис-3-/2-циклопентил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене: 178-180° /с разлагане/.

Пример 13:

а/Разтварят се 4,06 г /0,020 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/ е/индол в 80 мл CH₂Cl₂, прибавят се 3,35 мл /0,024 мола/ триетиламин и след това на капки при 20° под атмосфера от аргон разтвор от 3,7 мл /0,024 мола/ хлорид на 3-циклопентилпропионова киселина в 40 мл CH₂Cl₂. Сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура, след това се излива във вода и се разклаща с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с н-хексан/етилацетат 1:1 се получават 4,75 г /72,5%/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропионил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/индол като светложълто масло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 327 /C₂₁H₂₉NO₂⁺, 32/, 258 /20/, 245 /43/, 186 /42/, 159 /23/, 115 /21/, 100 /41/, 87 /100/.

б/0,71 г /0,0187 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 20 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Добавя се на капки разтвор от 4,7 г /0,01435 мола/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропионил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/ е/индол в 50 мл тетраhydroфуран и сместа се загрява при врене под обратен хладник в продължение на половин час. Внимателно се прибавят на капки последователно 10 мл тетраhydroфуран/вода 4:1, 4 мл 15%-ен воден разтвор от натриева основа и 2 мл вода, след което сместа се загрява при вре под обратен хладник в продължение на 10 минути, до получаването на

напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране се получава масло, което се хроматографира върху силикагел с н-хексан/етилацетат 1:1. Получават се 4,40 г /98%/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/е/индол като жълтеникаво масло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 313 / $C_{21}H_{31}NO^+$, 6,8/, 216 /100/, 185 /7/, 159 /6/, 144 /3/, 128 /3/, 115 /4/, 101 /5/.

в/ 4,40 г /0,014 мола/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензо/е/индол се разтварят в 0,16 л 43%-ен воден НВг и се загряват при врене в продължение на 17 часа под обратен хладник. Сместа се излива в около 200 г лед и се смесва с 180 мл 28%-ен воден разтвор от натриева основа. Сместа се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 , след което органичната фаза се промива с вода, суши с магнезиев сулфат и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с н-хексан/етилацетат 1:1 се получават 3,1 г /74%/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ол като масло.

3,0 г от образуваното масло се разтварят в 40 мл етанол. Прибавят се на капки 2,4 мл /11,0 ммola/ 4,56-нормален етанолен HCl-разтвор, бялата суспензия се смесва със 100 мл етер и сместа се бърка в продължение на 1 час при 0°. Отделените кристали се филтруват с нутчфилтър, промиват се с етер и се сушат при 150°/0,05 тора в продължение на 1 час. Получават се 2,95 г /88%/ от хидрохлорида като бели кристали с точка на топене 206-209°/с разлагане/.

г/ 2,0 г /0,00668 мола/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ол се разтварят в 40 мл 1,2-дихлоретан. Добавят се последователно 2,03 г /2,3 мл, 0,02 мола/ триетиламин и 200 мг /1,64 микромола, 0,25 еквивалента/ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 1,8 мл /0,020 мола/ диметиламин на хлоридна киселина. Сместа се загрява при врене под обратен

хладник в продължение на час и половина и след това се охлажда, излиза се във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситен воден разтвор от готваска сол, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с н-хексан/етилацетат 1:1 се получават 1,9 г масло, което се разтваря в 30 мл етер. Прибавят се на капки 1,2 мл /5,64 мола/ 4,78-нормален етанол и HCl -разтвор и маслената суспензия се облъчва с ултразвук в продължение на 20 минути. Отделените кристали се филтруват с нутчифилтър и се прекристализират из 100 мл горещ етилацетат. След сушене при 100°C , 0,10 тора в продължение на 2 часа се получават 1,90 г /91%/ рацемичен цис-3-/3-циклопентил-пропил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене $127-130^\circ\text{C}$ /с разлагане/.

Пример 14:

а/ Разтварят се 4,6 г /0,01755 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 80 мл толуол, добавят се 2,04 мл /0,01755 мола/ 3-метил-бутиламин и цялата система се нагрива при врене в продължение на 24 часа с водоотделител. След съгъстяване, остатъкът се хидрира с 1,8 г Реней-никел в 200 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа. Полученият материал се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат 3:1. Продуктът се разтваря в горещ изопропилетер и кристализира при стайна температура. Получават се 2,84 г /56%/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-метил-бутил/-2H-бензо/е/индол-2-он като бели кристали с точка на топене $81-82^\circ$ и 0,79 г /16%/ масло от материя разтвор.

б/ 0,98 г /0,02593 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендира в 50 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Прибавят се на капки 3,61 г /0,01297 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-метил-бутил/-2H-бензо/е/индол-2-он разтворен в 50 мл

тетраhydroфуран и сместа се вари в продължение на 2 часа под обратен хладник. Очистително се прибавят на капки последователно 1,0 мл вода, 1,0 мл 4-нормален воден разтвор от натриева основа и 3,0 мл вода, след което сместа вари под обратен хладник, докато се получи напълно бяла утайка. След добавяне на сух натриев сулфат, филтруване и концентриране се получава масло, което се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат 1:1. Получават се 3,23 г /94%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-метил-бутил/-1Н-бензо/е/индол.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 273 / $C_{18}H_{27}NO^+$, 10/, 216 /100/, 185 /9/, 159 /8/, 144 /3/, 128 /3/, 101 /6/.

в/ 3,19 г /0,01167 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,5,6,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-метил-бутил/-1Н-бензо/е/индол се разтварят в 0,13 л 48%-ен воден НВг и се варят под обратен хладник в продължение на 5 часа. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 46,3 г /1,16 мола/ натриева основа. Към нея се добавя твърд натриев бикарбонат и се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се съгъстява. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с циклохексан/етилацетат 2:1 се получава продукт, който се разтваря в горещ н-хексан и кристализира при стайна температура. Получават се 2,52 г /75%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-метил-бутил/-1Н-бензо/е/индол-6-ол като бели кристали с точка на топене 70-72° и 0,59 г /16%/ масло от матерния разтвор.

0,40 г /0,00154 мола/ от получените кристали се разтварят в 40 мл етанол. Прибавят се на капки 0,32 мл /0,0158 мола/ 4,93-нормален етанолен НСІ-разтвор и сместа се съгъстява. Хидрохлоридът кристализира из горещ етанол. добив: 0,37 г /81%/, бели кристали с точка на топене 215-217°.

г/ 2,71 г /0,01045 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хекса-

хидро-3-/3-метил-бутил/-1H-бензо/е/индол-6-ол се разтварят в 60 мл толуол. Последователно се добавят 2,1 г /2,90 мм, 0,0208 мола/ триетиламин и 128 мг /1045 микромола, 0,1 екв./ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 1,92 мл /0,02088 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа, след това се охлажда, излива във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етилацетат се получават 2,91 г /84%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-метил-бутил/-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат във вид на масло.

2,60 г /0,00786 мола/ от полученото масло се разтварят в 30 мл етанол. Прибавят се на капки 1,60 мл /7,89 мммола/ 4,93-нормален етанолен HCl-разтвор и сместа се съгъства. Хидрохлоридът кристализира из ацетонитрил/етер. Добив: 2,62 г /91%/, бели кристали с точка на топене 206-209°.

Пример 15:

а/Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 30 мл толуол, добавят се 2,02 мл /0,016 мола/ 2-фенилетиламин и сместа се нагрива при кипене в продължение на 20 часа с водоотделител. След съгъстване, остатъкът се хидрира с 1,5 г Реней-никел в 150 мл етанол при 70° и 80 бара в продължение на 10 часа. Продуктът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат 1:1. Продуктът кристализира в хексан/етилацетат. Получават се 3,13 г /64%/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-фенетил-2H-бензо/е/индол-2-он като бели кристали с точка на топене 89-90°.

б/0,3557 г /0,00936 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 40 мл тетраhydroфуран под аргонов защитен слой. Прибавя се на капки разтвор от 3,01 г /0,00936 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-

хексахидро-6-метокси-3-фенетил-2Н-бензо/ е/ индол-2-он в 40 мл тетра-
хидрофуран и сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в про-
дължение на 2 часа. Внимателно се прибавят на капки последователно
10 мл етилацетат и наситен воден разтвор от натриев сулфат, до полу-
чаването на напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране се
получават 2,9 г /100%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-
метокси-3-фенетил-1Н-бензо/ е/ индол.

в/ 2,88 г /0,00936 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хекса-
хидро-6-метокси-3-фенетил-1Н-бензо/ е/ индол се разтварят в 0,106 л
48%-ен воден разг и сместа се нагрива при кипене под обратен хладник
в продължение на 5 часа. Сместа се излива в леденостуден разтвор във
вода от 37,4 г /0,936 мола/ натриева основа. След това се прибавя
твърд натриев бикарбонат и сместа се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 .
Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев
бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и
се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с
циклохексан/етилацетат 1:1 се получават 2,69 г /98%/ рацемичен цис-
2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-фенетил-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол във вид
на масло.

Порция от полученото масло се разтваря в 1 мл етанол и 10 мл
етилацетат. Прибавя се на капки 5-нормален етанолан HCl -разтвор и
сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура и в
продължение на 1 час при 0° . Отделените кристали се филтруват с нутч
филтър и се промиват с етилацетат. След прекристализация кристалите
се сушат при $150^\circ/0,02$ тора в продължение на 2 часа. Получава се
хидрохлорида като бели кристали с точка на топене $270-271^\circ$.

г/ 2,69 г /0,00917 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахид-
ро-3-фенетил-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол се разтварят в 90 мл толуол. До-
бавят се последователно 0,974 г /1,34 мл, 0,00963 мола/ триетиламин
и 112 мг /917 микромола, 0,1 екв./ 4-диметиламинопиридин и на капки

след това 0,88 мл /0,00963 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. В продължение на 5 часа сместа се нагрява при кипене под обратен хладник, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с дихлорметан/изопропилалкохол и кристализация на продукта из хексан/етилацетат се получават 3,08 г /92%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-фенетил-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбонат като жълтеникави кристали с точка на топене 98-102°.

2,59 г /0,00711 мола/ от тези кристали се разтварят в 10 мл етанол и 40 мл етилацетат. Добавят се на капки 1,64 мл /0,00746 мола/ 4,5б-нормален етанолен НСІ-разтвор. След това сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура и един час при 0°. Получените кристали се разделят чрез филтруване, прекристализират се и се сушат при 120°/0,02 тора в продължение на 3 часа. Получават се 2,32 г /81%/ от хидрохлорида като бели кристали с точка на топене 222-226°.

Пример 16:

а/Разтварят се 2,35 г /0,0116 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4-5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/е/индол в 40 мл CH_2Cl_2 , добавят се 2,80 мл /0,0201 мола/ триетиламин и се прибавят на капки при 25° и под защитен слой от аргон разтвор от 1,1 мл /0,0127 мола/ хлорид на пропионова киселина в 10 мл CH_2Cl_2 . Сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура, след това се излива във вода и се разклаща с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се суши с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етер/етилацетат 1:1 се получават 3,0 г /99,7%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропионил-1Н-бензо/е/индол като светложълто масло, което кристализира през нощта, точка на топене: 81°.

б/ 0,90 г /0,0232 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 40 мл тетраhydroфуран под слой от аргон. Добавя се на капки разтвор от 3,0 г /0,0116 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропионил-1H-бензо/е/индол в 50 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1 час. След това внимателно се прибавят на капки 25 мл от наситен воден NH_4Cl -разтвор, филтрува се и филтратът се разклаща с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 49:1 се получават 2,65 г /93%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропил-1H-бензо/е/индол като безцветен маслоподобен материал.

в/ 2,65 г /0,0108 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-пропил-1H-бензо/е/индол се разтварят в 0,15 л 48%-ен воден NaOH и се бъркат при врене под обратен хладник в продължение на 1 час. Сместа се концентрира, остатъкът се поема в CH_2Cl_2 , след което се разклаща със смес от наситен разтвор от натриев бикарбонат /100 мл/ и разтвор от натриева основа /двунормален/ -20 мл. Леко розовото масло /2,5 г/ се разтваря в 40 мл метанол. Добавят се на капки 2,05 мл /11,89 ммола/ 5,8-нормален етанол HCl -разтвор и сместа се бърка 1 час при стайна температура и 1 час при 0° . Получените кристали се отделят чрез филтруване и се промиват с етилацетат. След преработката на матерния разтвор се получават общо 2,4 г /83%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/е/индол-6-ол-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене $242-244^\circ$.

г/ 0,68 г /0,00293 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/е/индол-6-ол се разтварят в 40 мл тетраhydroфуран. Последователно се добавят 0,31 г /0,43 мл, 0,00308 мола/ триетиламин и 40 мл /0,3 ммола, 0,1 екв./ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 0,28 мл /0,00308 мола/ диметиламид на хлорид.

на киселина. В продължение на два часа сместа се нагрява при кипене под обратен хладник, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се сгъстява чрез изпарение. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етилацетат/етанол 9:1 се получават 0,72 г /0,00238 мола, 81%/ масло, което се поема в 30 мл етанол. Прибавят се на капки 0,48 мл /2,37 ммола/ 4,93-нормален етанол и HCl-разтвор и сместа се концентрира. Остатъкът прекристализира из етанол/етер и рацемичният цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид се суши при 120°/0,02 тора в продължение на 1 час. Добив: 0,69 г /85%/, бели кристали с точка на топене: 168-170°.

Пример 17:

а/ Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 30 мл толуол, добавят се 2,29 мл /0,016 мола/ 3-фенилпропиламин и сместа се нагрява при кипене в продължение на 20 часа с водоотделител. След сгъстяване остатъкът се хидрира с помощта на 1,5 г Реней-никел в 150 мл етанол при 70° и 30 бара в продължение на 10 часа. Продуктът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилетер 1:1. Получават се 4,02 г /76%/ масловиден рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-фенил-пропил/-2Н-бензо/е/индол-2-он.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 335 / $C_{22}H_{25}NO_2^+$, 52/ 231 /100/, 230 /49/, 183 /31/, 159 /32/, 158 /42/, 144 /16/, 115 /25/, 91 /55/.

б/ 0,457 г /0,01204 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 40 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Добавя се на карки разтвор от 4,04 г /0,01204 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-фенил-пропил/-2Н-бензо/е/индол-2-он в 40 мл тетраhydroфуран и се нагряват при кипене под обратен хладник

в продължение на 2 часа. Внимателно се добавят на капки последователно 10 мл етилацетат и наситен воден разтвор от натриев сулфат, докато се получи напълно бяла утайка. След филтруване и концентриране се получава масло, което се хроматографира върху силикагел с циклохексан и етилацетат в съотношение 3:1. Получават се 3,46 г /89%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-о-метокси-3-/3-фенил-пропил/-1Н-бензо/е/индол във вид на масло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 321 / $C_{22}H_{27}NO^+$, 10/, 216 /100/, 185 /7/, 159 /7/, 144 /3/, 115 /5,5/, 91 /16/.

в/ 3,45 г /0,0107 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-фенил-пропил/-1Н-бензо/е/индол се разтварят в 0,121 л 48%-ен воден НВг и се нагреват при кипене под обратен хладник в продължение на 5 часа. След това сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 42,8 г /1,07 мола/ натриева основа. След добавяне на твърд натриев бикарбонат тя се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография върху силикагел с циклохексан/етилацетат 1:1 и кристализация из хексан/етилацетат се получават 2,53 г /77%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-фенил-пропил/-1Н-бензо/е/индол-6-ол като бели кристали с точка на топене 98-100°. матерният разтвор се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/етилацетат 1:1. Получават се допълнително 0,62 г маслоподобен материал /2,12 ммола, 19%/; общ добив: 96%.

Полученото масло /0,62 г, 2,12 ммола/ се разтваря в 1 мл етанол и 10 мл етилацетат. Добавят се на капки 0,42 мл /2,12 ммола/ 5-нормален етанолен HCl-разтвор и сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура и 1 час при 0°. Получените кристали се разделят чрез филтруване и се промиват с етилацетат. След прекристализация кристалите се сушат при 150°/0,02 тора в продължение на 2

часа.Получават се 0,38 г /55%/ от хидрохлорида като бели кристали с точка на топене 130-133°.

г/ 2,5 г /0,00813 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-фенил-пропил/-1Н-бензо/е/индол се разтварят в 50 мл 1,2-дихлоретан.Добавят се последователно 2,46 г /3,4 мл, 0,0244 мола триетиламин и 250 мг /2,05 ммола, 0,25 екв./ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 2,2 мл /0,0244 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина.Сместа се нагрива един час при кипене под обратен хладник,след това се охлажда,излива се във вода и се разклаща с Sn_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид,суши се с натриев сулфат,филтрува се и се концентрира,след което се хроматографира остатъка с етилацетат върху силикагел.

Полученото масло /3,0 г/ се поема в 60 мл етилацетат.Добавят се на капки 1,90 мл /8,66 ммола/ 4,5б-нормален етанол HCl -разтвор. След това сместа се бърка в продължение на 2 часа при стайна температура и 1 час при 0°.Отделените кристали се филтруват с нутчфилтър, промиват се с етер и се сушат при 120°/0,02 тора в продължение на 1 час.Получават се 2,80 г /85%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-фенил-пропил/-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бели кристали с точка на топене 173-176°.

Пример 13:

а/Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 30 мл толуол, добавят се 2,22 мл /0,01525 мола/ N-/3-аминопропил/-морфалин и се нагриват при кипене в продължение на 43 часа с водоотделител.След концентриране,остатъкът се хидрира с 1,5 г Реней-никел в 150 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа.Продуктът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/метанол 5:1,разтваря се в горещ изопропилетер и кристализира при стайна температура.получава

се 3,58 г /68%/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-морфалин-4-ил-пропил/-2Н-бензо/е/индол-2-он като бели кристали с точка на топене 65-67° и 0,93 г /18%/ маслоподобен материал от матерния разтвор.

б/ 0,99 г /0,02595 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендира в 50 мл тетраhydroфуран под атмосфера от аргон. Добавят се на капки 4,47 г /0,01298 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-морфалин-4-ил-пропил/-2Н-бензо/е/индол-2-он в 50 мл тетраhydroфуран и се нагряват при кипене в продължение на 2 часа при обратен хладник. Внимателно се добавят последователно 1,0 мл вода, 1,0 мл 4-нормален воден разтвор от натриева основа и 3 мл вода, след което сместа се нагрява при кипене до получаването на напълно бяла утайка. След добавяне на сух натриев сулфат, филтруване и съгъстяване се получава масло, което се хроматографира върху силикагел с етилацетат/метанол 1:1. Получават се 3,79 г /88%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-морфалин-4-ил-пропил/-1Н-бензо/е/индол.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 330 / $C_{20}H_{30}N_2O_2^+$, 18/, 243 /33/, 228 /46/, 216 /95/, 202 /51/, 160 /19/, 159 /19/, 127 /52/, 112 /35/, 100 /100/.

в/ 3,75 г /0,01135 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/3-морфалин-4-ил-пропил/-1Н-бензо/е/индол се разтварят в 0,13 л 48%-ен воден НВГ и се нагряват при кипене в продължение на 5 часа под обратен хладник. Сместа се излива в леденостуден воден разтвор от 46,3 г /1,16 мола/ натриева основа. След добавяне на твърд натриев бикарбонат сместа се разклаща три пъти с CH_2Cl_2 . Органичната фаза се промива с наситени водни разтвори от натриев бикарбонат и натриев хлорид, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография върху силикагел с метанол се получават 3,20 г /89%/ маслоподобен рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хекса-

хидро-3-/3-морфолин-4-ил-пропил/-1H-бензо/е/индол-6-ол.

0,39 г /0,00123 мола/ от полученото масло се разтварят в 50 мл етанол. Прибавят се на капки 0,50 мл /0,002475 мола/ 4,93-нормален етанолен HCl-разтвор и се концентрират. Дихидрохлоридът кристализира из етанол/етер. Добив: 0,37 г /77%/, бели кристали с точка на топене: 219-221°.

г/ 3,37 г /0,01065 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-морфолин-4-ил-пропил/-1H-бензо/е/индол-6-ол се разтварят в 60 мл толуол. Последователно се прибавят 2,155 г /2,97 мл, 0,0214 мола/ триетиламин и 130 мг /1065 микромола, 0,1 екв./ 4-диметиламино пиридин и се прибавят на капки след това 1,96 мл /0,0213 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с метанол се получават 3,66 г /89% масловиден рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/3-морфолин-4-ил-пропил/-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат.

3,61 г от полученото масло /0,01017 мола/ се разтварят в 40 мл етанол. Прибавят се на капки 4,17 мл /20,56 мммола/ 4,93-нормален етанолен HCl-разтвор и се концентрират. Дихидрохлоридът кристализира из етанол/етер. Добив: 3,90 г /91%/, бели кристали с точка на топене 233-235°.

Пример 19:

а/ Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 250 мл толуол, добавят се 4,05 мл /0,0305 мола/ 2-пиперидиноетиламин и 0,13 г монохидрат на p-толуолсулфонова киселина и сместа се нагрява при кипене в продължение на 4 часа с водоотделител. След концентриране, остатъкът се хидрира с 1,3 г Реней-никел в 500 мл етанол при 120° и 140 бара

в продължение на 10 часа. Продуктът се хроматографира върху силикагел с $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ в съотношение 49:1. Получават се 4,45 г /89%/ маслоподобен рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-пиперидиноетил/-2Н-бензо/е/индол-2-он.

б/ 1,0 г /0,0268 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 50 мл тетраhydroфуран под защитен аргонов слой. Прибавят се на капки 4,4 г /0,0134 мола/ рацемичен цис-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-пиперидиноетил/-2Н-бензо/е/индол-2-он в 100 мл тетраhydroфуран и се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 1 час. Внимателно се добавят на капки 25 мл наситен воден разтвор от NH_4Cl сместа се филтрува и филтратът се разклаща с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат, филтрува се и се концентрира. Получават се 3,8 г /90%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-пиперидиноетил/-1Н-бензо/е/индол като безцветно масло.

в/ 3,8 г /0,0121 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3-/2-пиперидиноетил/-1Н-бензо/е/индол се разтварят в 0,35 л 48%-ен воден НВг и се нагряват в продължение на 5 часа при кипене под обратен хладник. Сместа се концентрира, остатъкът се поема в метиленхлорид, след което се разклаща със смес от 100 мл наситен разтвор от натриев бикарбонат и 20 мл 2-нормална натриева основа. Екстрактите се сушат с магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират. Оставащата като остатък пiana /3,8 г/ се разтваря в 50 мл етанол. Сместа се филтрува, прибавят се на капки 4,8 мл /27,84 ммола/ 5,8-нормален етанолен HCl -разтвор и се бърка 1 час при стайна температура и 1 час при 0° . Получените кристали се филтруват с нутчфилтър и се промиват с етилацетат. Получават се 4,3 г /95%/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-пиперидиноетил/-1Н-бензо/е/индол-6-ол-дихидрохлорид като бели кристали с точка на топене $265-267^\circ$.

г/ 1,0 г /0,00268 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хекса-

хидро-3-/2-пиперидиноетил/-1Н-бензо/ е/ индол-6-ол-дихидрохлорид се разтваря в разреден воден разтвор на натриева основа и се разклаща с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Остатъкът се разтваря в 40 мл толуол, след което се добавят последователно 0,28 г /0,39 мл, 0,0279 мола/ триетиламин, и 35 мг /0,28 ммола, 0,1 екв./ 4-диметиламино-пиридин и след това се прибавят на капки 0,26 мл /0,0279 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрява при кипене в продължение на 2 часа под обратен хладник, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира. Чрез хроматография на остатъка върху силикагел с етилацетат/етанол в съотношение 1:1 се получават 0,82 г /82%/ маслоподобен рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/2-пиперидиноетил/-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат.

0,76 г /0,00205 мола/ от полученото масло се разтварят в 30 мл етанол. Добавят се на капки 0,83 мл /4,09 ммола/ 4,93-нормален етанолен НСІ-разтвор, сместа се концентрира и прекристализира из етанол/етер. Кристалите се отделят чрез нутчфилтър и се промиват с етер, след което се сушат при 120°/0,02 тора в продължение на 1 час. Получават се 0,84 г /92%/ от дихидрохлорида като бели кристали с точка на топене 183-185°.

Пример 20:

а/ 10,67 г /52,5 ммола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол се смесват с 250 мл толуол, 14,5 г /63 ммола/ N-/4-бромбутил/-3,3-диметилглутаримид и 6,9 г /9,5 мл, 68,2 ммола/ триетиламин и в маслена баня се бъркат през нощта при температура на маслената баня 115°. След охлаждането, получената утайка се филтрува с вакуумпомпа и се промива с толуол, след което филтратът се концентрира чрез изпаряване. Полученото кафяво масло /20,7

се хроматографира върху 20-кратно количество силикагел с етилацетат. Получената база /12,6 г кафеникаво масло/ по същия начин се превръща в хидрохлорид, и по този начин се получават 11,9 г /23% рацемичен цис-1/4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-бутил/-4,4-диметил-пиперидин-2,6-дион-хидрохлорид във форма на жълти кристали с точка на топене 115-116°.

6/3,8 г /22,1 ммол/ рацемичен цис-1-/4-/6-метокси-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-бенз/ е/ индол-3-ил/-бутил/-4,4-диметил-пиперидин-2,6-дион се смесват добре със 100 г пиридин-хидрохлорид и се разбъркват на маслена баня с температура 180° в продължение на 4 часа под атмосфера от аргон. След охлаждането ^{към} сместа се прибавя ледена вода, след което кафявият разтвор се алкализира с разтвор на амониев хидроокис и след това се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат и се концентрира чрез изпаряване. Полученият кафяв маслен продукт /9,8 г/ се хроматографира с 30-кратно количество силикагел. Получените в тънкослойната хроматограма посредством метиленхлорид/етилацетат 1:1 елюати се събират и се концентрират чрез изпаряване. Полученото масло кристализира след разреждане с хексан. Получават се 5,5 г /65% рацемичен цис-1-/4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-бутил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион във форма на жълтеникави кристали с точка на топене 131-132°.

в/ 5,0 г /13,0 ммол/ рацемичен цис-1-/4-/6-хидрокси-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-бутил/-4,4-диметил-пиперидин-2,6-дион се разтварят в 250 мл толуол. Разтворът се смесва с 2,76 г /3,8 мл, 27 ммол/ триетиламин и 1,68 г /1,43 мл, 16 ммол/ диметилкарбамоилхлорид и 250 мг 4-диметиламинопиридин. Сместа се разбърква на маслена баня с температура 110° под атмосфера от аргон през нощта. След охлаждането, органичната фаза се промива последователно с вода, разтвор от натриев бикарбонат и вода, суши се с магне-

зиев сулфат и се концентрира чрез изпаряване. Полученото кафяво масло /6,5 г/ се хроматографира върху 30-кратно количество силикагел. Получените в тънкослойната хроматограма посредством метиленхлорид и етилацетат в съотношение 1:1 елюати се събират и се концентрират чрез изпарение. Получената жълта маслена база /4,0 г/ се превръща по обичаен начин в хидрохлорид, при което се получават 4,0 г /62% /рацемичен цис-3-/4-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/-бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбонат-хидрохлорид като жълти кристали с точка на топене 190-192°/с разлагане/.

Пример 21:

а/ аналогично, както е описано в пример 20 а/, чрез взаимодействие на рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол с N-/5-бромпентил/-3,3-диметилглутаримид се получава рацемичен цис-1-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион и във форма на хидрохлорид като жълтеникави кристали с точка на топене 112-114° /с разлагане/ изолиран, добив: 59%.

б/ Аналогично, както е описано в пример 20 б/, от 9,2 г /21,6 ммola/ рацемичен цис-1-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион посредством пиридин-хидрохлорид се получават 7,9 г рацемичен цис-1-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион, жълти кристали с точка на топене 133-134° след прекристализация из т-бутилметилетер/хексан.

в/ 5,0 г /12,54 ммola/ рацемичен цис-1-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион се разтварят в 250 мл толуол, смесват се с 2,67 г /3,7 мл, 26,4 ммola/ триетиламин, 1,62 г /1,4 мл, 15,4 ммola/ диметилкарбамоилхлорид и 250 мг 4-диметиламинопиридин и се разбъркват на маслена баня през нощта, при което температурата на маслената баня

възлиза на 110° . След охлаждането, органичната фаза се промива последователно с вода, разтвор от натриев бикарбонат и вода, суши се с магнезиев сулфат и се концентрира чрез изпаряване. Полученото кафяво масло /6,3 г/ се хроматографира с 30-кратно количество силикагел и метиленхлорид/етилацетат в съотношение 1:1 като елюент, пречистената база /5,9 г светложълто масло/ се превръща по обичаен начин в хидрохлорид. След кристализация из етилацетат/етер се получават 5,1 г /80% рацемичен цис-3-/5-/4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил/пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид във вид на жълтеникави кристали с точка на топене $133-135^{\circ}$ /с разлагане/.

Пример 22:

а/ Аналогично, както е описано в пример 20а/ от рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/е/индол чрез взаимодействие с Н-/6-бром-хексил/-3,3-диметилглутаримид се получава рацемичен цис-1-/6-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-хексил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион; точка на топене на хидрохлорида $99-101^{\circ}$, жълтеникави кристали, добив: 72%.

б/ Аналогично, както се описва в пример 20б/ от 9,2 г /21,56 ммola/ рацемичен цис-1-/6-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/-хексил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион посредством пиридин-хидрохлорид се получават 7,9 г /89%/ рацемичен цис-1-/6-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/хексил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион, жълтеникави кристали с точка на топене $98,5 - 99^{\circ}$, след прекристализация из етер/хексан.

в/ 5,0 г /12,12 ммola/ рацемичен цис-1-/6-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-3-ил/хексил/-4,4-диметилпиперидин-2,6-дион се разтварят в 200 мл толуол, след което разтворът се смесва с 2,57 г /3,55 мл, 25,45 ммola/ триетиламин, 1,56 г /1,33 мл, 14,53 ммola/ диметилкарбамоилхлорид и 250 мг 4-диметиламинопиридин

и се бъркат в маслена баня през нощта под атмосфера от аргон, при което температурата на маслената баня възлиза на 110° . След охлаждането, органичната фаза се промива последователно с вода, разтвор от натриев бикарбонат и вода, суши се с магнезиев сулфат и се концентрира чрез изпаряване. Полученото кафяво масло /6,0 г/ се хроматографира върху 30-кратно количество силикагел. След концентриране на получения посредством метиленхлорид/етилацетат 1:1 елюат се получават 3,0 г жълтеникав рацемичен цис-3-/6-/4,4-диметил-2,6-диоксо-пиперидин-1-ил/хексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат, който по обичаен начин се превръща в хидрохлорид. Получават се 3,0 г /48%/ хидрохлорид във форма на жълтеникави кристали с точка на топене $144,5-146^{\circ}$.

Пример 23:

Суспензия от 2,00 г /0,0067 мола/ /+/-цис-3-/2-циклохексил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл ацетонитрил се смесва с 1,9 мл /0,013 мола/ триетиламин и 1,6 мл /0,027 мола/ метилизоцианат. Сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 5 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с метиленхлорид. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и отстраняване на разтворителя чрез дестилация, остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол 20:1. Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с еквивалентно количество етанолна солна киселина. След концентриране остатъкът се разтваря в метиленхлорид, обработва се с активен въглен и натриев сулфат и разтворителят се отстранява чрез дестилация. Остатъкът се суспендира в етилацетат, отделя се чрез филтруване и се суши във вакуум. Получават се 1,58 г /60%/ /+/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-метилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене $209-212^{\circ}$.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 356 / m^+ , 9/, 299 /4/, 259 /100/, 202 /66/, 171 /6/.

Пример 24:

Суспензия от 2,00 г /0,0067 мола/ /+/-цис-3-/2-циклохексил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл ацетонитрил се смесва с 1,9 мл /0,013 мола/ триетиламин и 2,1 мл /0,027 мола/ этилизоцианат. Сместа се нагръва при кипене под обратен хладник в продължение на 20 часа и след това се излива във воден разтвор на натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с метиленхлорид. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и отстраняване на разтворителя чрез дестилация, остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол 20:1. Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с еквимоларно количество етанолен HCl. След концентриране, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, обработва се с активен въглен и натриев сулфат, филтрува се и разтворителят се подлага на дестилация във вакуум. Остатъкът се суспендира в етилацетат, филтрува се и се суши във вакуум. Получават се 1,39 г /51%/ /+/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-етилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене 133-136°.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 370 / m^+ , 4/, 299/4/, 273 /71/, 202/100/, 171 /9/, 145 /8/.

Пример 25:

Суспензия от 2,00 г /0,00 67 мола/ /+/-цис-3-/2-циклохексил-етил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл ацетонитрил се смесва с 1,9 мл /0,013 мола/ триетиламин и 2,6 мл /0,027 мола/ пропилизоцианат. Сместа се нагръва при кипене под обратен хладник в продължение на 20 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев кисел карбонат, след което се провежда екстракция с метиленхлорид. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и отделяне на разтворителя чрез дестилация, остатъкът се хроматографира

върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1.Полученото масло се разтваря в етилацетат и се смесва с еквимоларно количество етанолна HCl.След сушене с натриев сулфат и концентриране до обем около 30 мл,чрез филтруване могат да се получат 1,78 г /63%/ +/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-пропилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене 125-131°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 384 / M^+ , 6/, 237 /64/, 202 /100/, 171 /7/.

Пример 26:

Суспензия от 2,00 г /0,0067 мола/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл ацетонитрил се смесва с 1,9 мл /0,013 мола/ триетиламин и 3,0 мл /0,027 мола/ бутилизотиоцианат.Сместа се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 20 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев кисел карбонат,след което се провежда екстракция с метиленхлорид.След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и отстраняване на разтворителя чрез дестилация,остатъкът се хроматоградира върху силикагел с метиленхлорид/метанол 20:1.Полученото масло се разтваря с еквимоларно количество етанолна HCl.След сушене с натриев сулфат,концентриране до обем около 30 мл и филтруване се получават 1,11 г /38%/ рацемичен цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-бутилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене 192-194°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 398 / M^+ , 5 /, 301 /69/, 202 /100/.

Пример 27:

Суспензия от 2,00 г /0,0067 мола/ +/-цис-3-/2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ол в 100 мл толуол се смесва с 1,1 мл /0,008 мола/ триетиламин, 1,00 г /0,008 мола/ 4-диметиламинопиридин и 1,00 г /0,008 мола/ етилметиламид на хлормра

чена киселина.Сместа се нагрива под обратен хладник до кипене в продължение на 4 часа и след това се излива във воден разтвор на натриев кисел карбонат,след което се провежда екстракция с метиленхлорид.

След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и отделяне на разтворителя чрез дестилация,остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1.Полученото масло се разтваря в етилацетат и се смесва с еквимоларно количество етанолна HCl.След сушене с натриев сулфат,концентриране до обем около 25 мл и филтруване се получават 24,9 г /88% / +/-цис-3-/2-циклохексилетил/2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил-етилметилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене 181-184°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 334 / m^+ ,9/, 287 /100/, 200 /3/, 86 /24/.

Пример 28:

а/Разтвор от 1,00 г /0,005 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/е/индол в 60 мл етилметилкетон се смесва с 0,86 г /0,006 мола/ калиев карбонат, 0,29 г /0,002 мола/ натриев йодид и 1,50 г /0,005 мола/ N-/5-бромпентил/фталимид.Сместа се нагрива в продължение на 24 часа под обратен хладник и след охлаждане се смесва с вода.Провежда се екстракция с етилацетат,сушене на екстрактите с натриев сулфат и отстраняване на разтворителя чрез дестилация във вакуум.Хроматография върху силикагел с метиленхлорид и метанол в съотношение 20:1 води до 1,97 г /95%/ рацемичен N-/5-/цис-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/е/индол-3-ил/пентилфталимид.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 418 / m^+ ,7/, 216 /100/, 185 /7/.Точка на топене на хидрохлорида 158-160°.

б/Разтвор от 15,0 г /0,0036 мола/ рацемичен N-/5-/цис-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/е/индол-3-ил/пентилфталимид в 120 мл метиленхлорид се смесва с прибавян на капки разтвор от 17,

милилитра /0,179 мола/ бортрибромид в 60 мл метиленхлорид, като се разбърква след това в продължение на 2 часа при 0°. При охлаждане с ледена баня се прибавя на капки разтвор от 20,4 г /0,51 мола/ натриев хидроксид в 70 мл вода. Сместа се излива във вода, след което се добавя воден разтвор от натриев бикарбонат, докато рН достигне стойност 8. Провежда се екстракция с метиленхлорид, сушене на екстрактите с натриев сулфат и отделяне на разтворителя чрез дестилация във вакуум. Хроматография върху силикагел с етилацетат дава 3,1 г /21%/ рацемиче N-/5-/цис-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3H-бензо/е/индол-3-ил/пентил/фталимид като кафяво масло. Малка проба се превръща с етанолна HCl в хидрохлорида, точка на топене 246-248°. Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/: 404 /M⁺, 7 /, 202 /100/ 160 /6/, 145 /5/.

в/Смес от 2,50 г /0,006 мола/ рацемичен N-/5-/цис-1,2,3а-4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3H-бензо/е/индол-3-ил/пентил/фталимид, 0,68 г /0,007 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 1,0 мл /0,007 мола/ триетиламин и 0,91 г /0,007 мола/ 4-диметиламинопиридин в 100 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 4 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат. Провежда се екстракция с толуол, екстрактите се сушат с натриев сулфат и разтворителят се отделя чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат, и се получават 2,39 г /81%/ рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-изоиндолин-2-ил/пентил/-2,3,3а,4-5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат като жълто масло. 0,6 г от това масло се превръщат с етанолна HCl в съответен хидрохлорид.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 475 /M⁺, 7 /, 273 /100/, 160 /7/, 72 /50/.

Пример 29:

а/Разтвор от 8,55 г /0,02 мола/ рацемичен цис-N-/4-/1,2,3а-

4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/ фталимид в 250 мл оцетна киселина се смесва с 3,88 г /0,06 мола/ цинков прах. Сместа се нагрива под обратен хладник при кипене в продължение на 1,25 часа и оцетната киселина се отстранява след това чрез дестилация. Остатъкът се поема в етилацетат, след което се екстрахира с вода и наситен разтвор от готварска сол. Органичната фаза се суши с натриев сулфат и се концентрира, след което остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1. Получават се 1,19 г /14%/ рацемичен 2-/4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/ изоиндолин-1-он като жълта пяна. Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 390/ M^+ , 12/, 216 /100/ 202 /19/, 146 /14/, 91 /10/.

б/Разтвор от 1,14 г /0,003 мола/ рацемичен 2-/4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/ изоиндолин-1-он в 30 мл метиленхлорид се смесва чрез прибавяне на капки от разтвор на 1,4 мл /0,0015 мола/ бортрибромид в 10 мл метиленхлорид при 0°, след което сместа се бърка в продължение на час и половина при тази температура. При охлаждане с ледена баня се добавя на капки разтвор от 1,65 г /0,04 мола/ натриев хидроксид в 20 мл вода, след което разбъркването на сместа продължава още 30 минути. След това сместа се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат и се провежда екстракция с метиленхлорид. Органичната фаза се суши с натриев сулфат и се концентрира. Хроматография на остатъка върху силикагел с CH_2Cl_2 /MeOH в съотношение 9:1 дава 0,61 г /55%/ рацемичен-3-/4-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/ бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол като бяла пяна. След това 0,10 г от нея се смесва с 0,5 мл 8,6 моларна етанолна солна киселина и се концентрират. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид. След сушене с натриев сулфат и концентриране се получават 0,08 г хидрохлорид като бяла пяна. Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 376/ M^+ , 8/, 202 /100/ 188 /18/, 171 /6/, 146 /12/.

в/Смес от 0,50 г /0,0013 мола/ рацемичен 3-/4-/1-оксо-изо-индолин-2-ил/ бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол, 0,15 мл /0,0016 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,49 мл /0,0035 мола/ триетиламин и 0,20 г /0,0016 мола/ 4-диметиламинопиридин в 30 мл толуол се загряват под обратен хладник при кипене в продължение на 2 часа. Разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум остатъкът се разтваря в метиленхлорид и се екстрахира с вода и наситен воден разтвор от готварска сол. След сушене с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 9:1 се получават 560 мг жълто масло, което се смесва с 2 мл 8,6-моларна солна киселина /етанолна/. Сместа се концентрира, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, суши се с натриев сулфат филтрува се и разтворителят се отделя чрез дестилация. Получават се 455 мг /71%/ рацемичен 3-/4-/1-оксо-индолин-2-ил/ бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бяла пiana.

Масова спектроскопия: m/e от основния пик/ = 447 / M^+ , 16/, 273 /100/, 259 /14/, 146 /15/, 72 /75/.

Пример 30:

а/Разтвор от 3,10 г /0,007 мола/ рацемичен N-/5-/цис-1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ фталимид в 100 мл ледена оцетна киселина се смесва с 1,0 г 10% паладий/въглен и се хидрира при 60° в продължение на 6 часа при 20 бара налягане на водорода. Оцетната киселина се отделя чрез дестилация, остатъкът се поема в метиленхлорид. Разтворът се промива с 2-нормална натриева основа, суши се с натриев сулфат и се концентрира. Хроматография на силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 19:1 води до 0,80 г /27%/ рацемичен цис-2-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/-пентил/изоиндолин-1-он като жълто масло /Масова спектрометрия: m/e от основния пик/ = 404 / M^+ , 6/, 216 /100/, 202 /8/, 185 /6/.

146 /7//, както и 1,64 г /55%/ рацемичен 2-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил/ пентил/ октахидро-цис-изоиндол-1,3-дион като жълто масло /Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 424 / M^+ , 7 /, 216 /100/, 185 /5//.

б/Смес от 0,8 г /0,002 мола/ рацемичен цис-2-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ изоиндолин-1-он и 8,0 г /0,07 мола/ пиридинхидрохлорид се добавя с 3 капки диметилформамид и се разбърква в продължение на 2 часа при 180°. След охлаждането сместа се излива в воден разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат, като към нея се добавя 1% метанол. След сушене с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол/ амонячна вода в съотношение 110 : 8 : 1 се получават 0,5 г /65%/ рацемичен 2-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ изоиндолин-1-он. От него 120 мг се превръщат в хидрохлорид.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 390 / M^+ , 7/, 202 /100, 188 /9/, 146 /19/.

в/Смес от 0,33 г /0,0008 мола/ рацемичен 2-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ изоиндолин-1-он, 0,09 мл /0,001 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,14 мл /0,001 мола/ триетиламин и 0,12 г /0,001 мол/ 4-диметиламинопиридин в 10 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 3 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се екстрахира с метиленхлорид. След сушене с натриев сулфат и концентриране, остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол/ амонячна вода в съотношение 110:8:1. Полученото в резултат на това безцветно масло се смесва с етанолна солна киселина след което разтворът се суши с натриев сулфат и се концентрира. Получават се 0,3 г /71%/ рацемичен 3-/5-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/-пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметил-

карбамат-хидрохлорид като бяла пiana.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 461 / M^+ , 3/, 389 /2/, 273 /54/, 146 /19/, 72 /100/.

Пример 31:

а/Смес от 1,50 г /0,0035 мола/ рацемичен 2-/5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил/ пентил/ октахидро-цис-изоиндол-1,3-дион и 15,0 г /0,13 мола/ пиридинхидлохлорид се добавя с 6 капки диметилформамид и се разбърква в продължение на 2 часа при 180°. След охлаждането сместа се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира с метиленхлорид. След сушене с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол/ амонячна вода в съотношение 110:8:1 се получават 0,66 г /69%/ рацемичен 2-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ол/ пентил/ октахидро-цис-изоиндол-1,3-дион. Малка проба се превръща в хидрохлорид.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 410 / M^+ , 8/, 202 /100/, 171 /6/, 81 /10/.

б/Смес от 0,50 г /0,001 мол/ рацемичен 2-/5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ октахидро-цис-изоиндол-1,3-дион, 0,14 мл /0,0015 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,2 мл /0,0015 мола/ триетиламин и 0,18 г /0,0015 мола/ 4-диметил-аминопиридин в 20 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 3 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се екстрахира с метиленхлорид. След сушене и концентриране, остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1. Полученото безцветно масло се смесва с етанолна солна киселина, разтворът се суши с натриев сулфат и се концентрира. Получават се 0,5 г /85%/ рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-октахидро-цис-изоиндол-2-ил/ пентил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бяла пiana.

Масова спектроскопия: $m/\epsilon/\%$ от основния пик/ $=481/\text{m}^+, 8 / , 273 / 100 / , 200 / 5 / , 72 / 90 / .$

Пример 32:

а/Разтвор от 9,72 г /0,024 мола/ рацемичен цис-Н-/6-/1,2,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/фталимид в 200 мл оцетна киселина се смесва с 4,70 г /0,072 мола/ цинков прах. Сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 1,25 часа и оцетната киселина се отстранява чрез дестилация. Остатъкът се поема в етилацетат и се екстрахира с вода и наситен разтвор от готварска сол. Органичната фаза се суши с натриев сулфат и се концентрира, след което остатъкът се хроматографира със силикагел и етилацетат/метанол в съотношение 9:1 като елюент. Получават се 0,98 г /10%/ рацемичен 2-/6-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ изоиндолин-1-он като жълто масло.

масова спектроскопия: $m/\epsilon/\%$ от основния пик/ $=418/\text{m}^+, 10 / , 216 / 100 / , 146 / 20 / .$

б/Разтвор от 0,92 г /0,002 мола/ рацемичен 2-/6-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ хексил/ изоиндолин-1-он в 30 мл метиленхлорид се смесва при 0° чрез прибавяне на капки от разтвор на 1,06 мл /0,012 мола/ бортрибромид в 10 мл метиленхлорид след което се бъркат в продължение на 2 часа при 0°. При охлаждане в ледена баня се прибавя на капки разтвор от 1,23 г /0,03 мола/ натриев хидроксид в 20 мл вода, след което бъркането продължава още 30 минути. След това сместа се излива във воден разтвор от натриев кисел карбонат и се екстрахира с метиленхлорид. Сушене с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 14:1 дават 0,41 г /46%/ рацемичен 3-/6-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/ хексил/ -2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-о като бяла пiana.

масова спектроскопия: $m/\epsilon/\%$ от основния пик/ $=404/\text{m}^+, 7 / , 202 / 100 / , 121 / 41 / .$

в/Смес от 0,41 г /0,001 мола/ рацемичен 3-/6-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/хексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол, 0,11 мл /0,0012 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,31 мл /0,0022 мола/ триетиламин и 0,15 г /0,0012 мола/ 4-диметиламинопиридин в 50 мл толуол се загрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1,5 часа. Разтворителят се отделя чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид и се екстрахира с вода и наситен воден разтвор от готварска сол. След сушене с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 19;1 се получават 0,39 г суров продукт, който се смесва с 0,18 мл 8,6 моларна етанолна солна киселина. Разтворът се концентрира, остатъкът се разтваря в метиленхлорид, обработва се с натриев сулфат и активен въглен, филтрува се и разтворителят се отделя чрез дестилация. Така се получават 0,3 г /58%/ рацемичен 3-/6-/1-оксо-изоиндолин-2-ил/хексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбама-т-хидрохлорид като бежова пяна.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 475 / M^+ , 7/, 274 /18/, 273 /100/, 146 /10/, 72 /54/.

Пример 33:

а/Разтвор от 5,00 г /0,025 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол, 4,5 г /0,025 мола/ γ -хлорбутирофенон и 6,9 мл /0,05 мола/ триетиламин в 150 мл толуол се нагрива под обратен хладник при кипене в продължение на 2 дни. Филтруване, концентриране и хроматография върху силикагел с етилацетат/хексан 1:1 дават 3,18 г /37%/ рацемичен-4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-фенилбутан-1-он като кафяво масло. Проба от него се превръща с етанолна солна киселина в хидрохлорид. Точка на топене на хидрохлорида 178-182°.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 349 / M^+ , 8/, 229 /34/, 216 /100/, 214 /19/, 185 /8/, 159 /8/, 147 /8/, 105 /19/, 77 /17/, 71 /14/.

б/Разтвор от 2,41 г /0,007 мола/ рацемичен 4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-2-фенилбутан-1-он в 100 мл 48%-на бромоводородна киселина се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 2 часа. След концентриране, остатъкът се поема в метиленхлорид и вода. Водната фаза се смесва с 2-нормална натриева основа, докато рН достигне стойност 14. След това смест се екстрахира един път с наситен воден разтвор на амониев хлорид и един път с наситен воден разтвор на натриев бикарбонат. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и концентриране, остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат. Полученото твърдо вещество се разтваря в смес от етанол и метиленхлорид, смесва се с 0,8 мл 8,8 моларна водна бромоводородна киселина и разтворителя се отделя чрез дестилация. Получават се 21 г /73%/ рацемичен 4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-фенилбутанон-хидробромид като кафяви кристали. Проба от него прекристализира из етанол/етер и показва точка на топене 217-220°.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 335 / m^+ , 7/, 215 /41/, 202 /100/, 171 /8/, 145 /9/, 105 /16/.

в/Смес от 1,00 г /0,003 мола/ рацемичен 4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-фенилбутанон-хидробромид, 0,33 мл /0,0036 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 1,0 мл /0,007 мола/ триетиламин и 0,44 г /0,0036 мола/ 4-диметиламинопириди в 30 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 3 часа. Разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид и се екстрахира с вода и наситен воден разтвор на готварска сол. След сушене на органичната фаза, концентриране и хроматография върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 19:1 се получават 0,92 г жълто масло, което се разтваря в етанол. Разтворът се смесва с 0,36 мл 8,8 моларна водна бромоводородна киселина и се концентрира. Остатъкът се разтваря в горещ етанол.

и се обработва с активен въглен. След филтруване "на горещо" разтворителят се отделя чрез дестилация и остатъкът се суспендира в етилацетат. След филтруване се получават 0,87 г /87%/ рацемичен 3-/4-оксо-4-фенилбутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидробромид като бежови кристали с точка на топене 183-186°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 406 / M^+ , 4/, 286 /33/, 273 /100/, 147 /14/, 105 /21/, 72 /91/.

Пример 34:

а/ Разтвор от 8,00 г /0,039 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол, 9,49 г /0,039 мола/ 5-бром-1-фенилпентан-1-он и 10,9 мл /0,079 мола/ триетиламин в 240 мл толуол се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 2 дни. Разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум, остатъкът се поема в метиленхлорид, и разтворът се екстрахира с вода и наситен разтвор от готварска сол. Сушене на органичната фаза с натриев сулфат концентриране и хроматографиране върху силикагел с етилацетат дават 9,7 г /68%/ рацемичен 5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-фенилпентан-1-он като кафяво масло. Проба се превръща с етанолна солна киселина в хидрохлорид. Точка на топене на хидрохлорида 145-150°.

Масова спектроскопия /хидрохлорид/: m/e /% от основния пик/ = 363 / M^+ , 1 216 /100/, 185 /7/, 159 /5/, 105 /9/.

б/ Суспензия от 9,50 г /0,026 мола/ рацемичен 5-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-фенилпентан-1-он в 200 мл 48%-на бромоводородна киселина се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа. След концентриране, остатъкът се поема в метиленхлорид и вода. Водната фаза се смесва с 2-нормална натриева основа до достигането на рН 14. След това се провежда екстракция с наситен воден разтвор от амониев хлорид. Сушене

на органичната фаза с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с етилацетат водят до 8,43 г /92% / рацемичен 3-/5-оксо-5-фенилпентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол като кафяви кристали. Проба се превръща с 8,8-нормална водна бромоводородна киселина в хидробромид. Точка на топене на хидробромид: 261-264°.

Масова спектроскопия /хидробромид/: m/e /% от основния пик/ = 349 / M^+ , 9/, 202 /100/, 171 /5/, 145 /7/, 105 /13/, 77/8/.

в/Смес от 4,0 г /0,011 мола/ рацемичен 3-/5-оксо-5-фенилпентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол, 1,3 мл /0,014 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 1,9 мл /0,014 мола/ триетиламин и 1,68 г /0,014 мола/ 4-диметиламинопиридин в 120 мл толуол се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 3 часа. Разтворителят се отстранява чрез дестилация във вакуум, остатъкът се разтваря в метиленхлорид и разтворът се екстрахира с вода и наситен воден разтвор от готварска сол. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат, концентриране и хроматография върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 19:1 се получават 3,9 г жълто масло, което се разтваря в етанол. Разтворът се смесва с 1,8 мл 3,6 моларен етанолен HCl обработва се с активен въглен и се концентрира. Остатъкът се суспендира в етилацетат и се филтрува. Получават се 3,64 г /70% / рацемичен 3-/5-оксо-5-фенилпентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като аморфен прах.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 420 / M^+ , 8/, 273 /100/, 200 /3/, 105 /17/, 77 /11/, 72 /70/.

Пример 35:

а/Разтвор от 10,0 г /0,049 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9 хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол в 250 мл 48%-на бромоводородна киселина се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа. Бромоводородната киселина се отделя чрез дестилация,

остатъкът се разтваря в смес от 30 мл метанол, 500 мл метиленхлорид и около 200 мл вода и разтворът се смесва с 2-нормална натриева основа до достигането на рН-стойност 10-11. След това се добавя наситен воден разтвор от амониев хлорид и солна киселина, докато се постигне рН-стойност 7,5. Провежда се екстракция два пъти с по 200 мл 20%-ен разтвор от метанол във метиленхлорид и 4 пъти с по 150 мл хлороформ. След сушене на екстрактите с натриев сулфат и концентриране, остатъкът се разтваря в 200 мл метанол и продуктът се утаява чрез добавяне на етер. Филтруването води до 9,57 г рацемичен 2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/е/индол-6-ол /частично като хидрохлорид/.
масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 189 / M^+ , 100/, 172/16/ 145/35/, 131/15/, 68/15/, 56/48/.

б/Суспензия от 3,0 г /0,016 мола/ рацемичен 2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/е/индол-6-ол, 5,2 г /0,017 мола/ 5-бром-3',4'-диметоксивалерофенон /получен по аналогия с описания в EP-A2-310126 метод/ и 2,4 мл /0,017 мола/ триетиламин в 150 мл толуол се загрява под обратен хладник при кипене в продължение на 22 часа. След охлаждане сместа се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 води до 0,94 г /15% / рацемичен 5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/е/индол-3-ил/-1-/3,4-диметоксифенил/-пентан-1-он като твърдо вещество. Малка проба се превръща с етанолна HCl в хидрохлорид, точка на топене на хидрохлорида 230-232°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 409 / M^+ , 12/, 202/100/ 188/5/, 165/5/, 145/5/.

в/Смес от 0,70 г /0,0017 мола/ рацемичен 5-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/е/индол-3-ил/-1-/3,4-диметоксифенил/-пентан-1-он, 0,19 мл /0,002 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,28 мл /0,002 мола/ триетиламин и 0,25 г /0,002 мола/ 4-диметил-

карбамоилхлорид в 40 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 21 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат. Провежда се екстракция с етилацетат и се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1. Полученото масло се разтваря в малко метанол. След добавян на еквимоларно количество етанолна солна киселина следва сушене с натриев сулфат и концентриране на сместа. Получават се 0,84 г /95%/ рацемичен 3-/5-/3,4-диметоксифенил/-5-оксо-пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като аморфен прах.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 480 / M^+ , 8 /, 273 /100/, 259 /5/, 221 /5/, 200 /5/, 165 /11/, 72 /70/.

Пример 36:

а/ Суспензия от 3,10 г /0,014 мола/ рацемичен 2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол, 4,80 г /0,015 мола/ 6-бром-/3,4-диметоксифенил/хексан-1-он /получен съгласно описания в EP-A2-319 126 метод/ и 3,8 мл /0,027 мола/ триетиламин в 150 мл толуол се нагрява под обратен хладник при кипене в продължение на 16 часа и след охлаждане се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се екстрахира с етилацетат. Хроматография на получения при концентрирането на екстракта остатък върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 дава 1,6 г /17%/ рацемичен 6-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-/3,4-диметоксифенил/хексан-1-он като кафяво твърдо вещество. Малка проба се превръща с етанолна солна киселина в хидрохлорид, точка на топене 165-168°.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 423 / M^+ , 17/, 202 /100/, 165 /8/, 145 /5/.

б/ Смес от 1,30 г /0,003 мола/ рацемичен 6-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/-1-/3,4-диметоксифенил/хексан-1-он, 0,34 мл /0,0037 мола/ диметилкарбамоилхлорид,

0,52 мл /0,0037 мола/ триетиламин и 0,45 г /0,0037 мола/ 4-диметил-аминопиридин в 80 мл толуол се нагрива под обратен хладник при кипене в продължение на 21 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с етилацетат. Хроматография на получения при изпаряването на екстракта остатък върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 дава масл, което се разтваря в 20 мл етанол и се смесва с еквимоларно количество етанолна солна киселина. След концентриране остатъкът се разтваря в метиленхлорид. Разтворът се обработва с натриев сулфат и активен въглен, филтрува се и филтратът се концентрира. Остатъкът се суспендира в етер, след което суспензията се филтрува. Получават се 0,92 г /56%/ рацемичен 3-/6-/3,4-диметоксифенил/-6-оксохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/е/индол-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като аморфен прах.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 494 /M⁺, 10/, 273 /100/, 165 /12/, 72 /72/.

Пример 37:

а/Суспензия от 2,03 г /0,01 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1H-бензол/е/индол, 2,76 г /0,02 мола/ калиев карбонат, 0,2 г /0,001 мол/ натриев йодид и 4,00 г /0,02 мола/ γ -хлор- α -флуорбутирофенон в 40 мл етилметилкетон се нагрива под обратен хладник при кипене в продължение на 18 часа и след това се излива във вода, след което се екстрахира при pH 8-9 с етилацетат. Хроматография на получения при концентриране на екстракта остатък върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 2:1 дава 3,35 г /91%/ рацемичен 1-/4-флуорфенил/-4-/6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/е/индол-3-ил/бутан-1-он като безцветно масло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 367 /M⁺, 9/, 229 /32/, 216 /100/, 185 /7/, 165 /7/, 159 /7/, 123 /18/.

б/3,3 г /0,009 мола/ рацемичен-1-/4-флуорфенил/-4-/6-метокси

2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутан-1-он в 200 мл 48%-на водна бромоводородна киселина се нагряват под обратен хладник при кипене в продължение на 1 час. След концентриране, сместа се излива във вода и при рН 8-9 се екстрахира с метиленхлорид. Хроматография на получения при съгъстяване на екстрактите остатък върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 дава 2,45 г /77%/ рацемичен 1-/4-флуорфенил/-4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутан-1-он като сиво твърдо вещество. Малка проба се превръща с еквимоларно количество етанолна солна киселина в хидрохлорид, точка на топене 232-234°.

масова спектроскопия: m/e от основния пик/ = 353 / M^+ , 8/, 215 / 37/, 202 / 100/, 165 / 8/, 145 / 11/, 123 / 27/, 95 / 17/.

в/Смес от 2,00 г /0,006 мола/ рацемичен 1-/4-флуорфенил/-4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутан-1-он, 0,64 мл /0,007 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 1,0 мл /0,007 мол триетиламин и 0,85 г /0,007 мола/ 4-диметиламинопиридин в 100 мл толуол се нагряват под обратен хладник при кипене в продължение на 5 часа и след това се изливат във воден разтвор от натриев бикарбонат след което се провежда екстракция с етилацетат. Хроматография на получения при съгъстяването на екстрактите остатък върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 40:1 дава 2,14 г твърдо вещество. То се разтваря в 15 мл етилацетат, смесва се с 35 мл н-хексан и се охлажда в хладилник. След разделяне чрез филтруване и сушене се получават 1,59 г /66%/ рацемичен 3-/4-/4-флуорфенил/-4-оксобутил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат като бежови кристали с точка на топене 95-97°.

масова спектроскопия: m/e от основния пик/ = 424 / M^+ , 1/, 286 / 9/, 273 / 41/, 165 / 5/, 123 / 23/, 95 / 16/, 72 / 100/.

Пример 38:

Разтвор от 6,40 г /0,014 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-

хексахидро-3-/4-фталимидобутил/-1H-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат и 7,7 мл /0,037 мола/ хидразинхидрат в 200 мл етанол се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа и след това се разбъркват през нощта при стайна температура. След филтруване, разтворителят се отделя чрез дестилация и остатъкът се разтваря в метиленхлорид. След екстракция с вода и с наситен воден разтвор от готварска сол, органичната фаза се суши с натриев сулфат и се концентрира. Получават се 3,66 г /80%/ рацемичен 3-/4-аминобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат като тъмно масло. От него 0,2 г се разтварят в етанол, смесват се с 0,1 мл 8,6-моларен разтвор от етанолна HCl и се концентрират. Остатъкът се разтваря в метиленхлорид и се обработва с активен въглен и натриев сулфат. След филтруване и концентриране, остатъкът се разтваря отново в 2 мл метиленхлорид и се добавят при бъркане 20 мл етер и след това 30 мл хексан. След разбъркване в продължение на 1 час, твърдата фаза се отделя чрез филтруване и се суши. Получават се 0,17 г рацемичен 3-/4-аминобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като хигроскопично твърдо вещество.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 331 /M⁺, 6/, 273 /74/, 259 /12/, 216 /11/, 72 /100/.

Пример 39:

Разтвор от 3,46 г /0,01 мола/ рацемичен 3-/4-аминобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат, 2,10 г /0,01 мол/ 4-/бетилсулфонил/ бензоена киселина, 4,00 г /0,01 мол/ 2-/1H-бензотриазол-1-ил/-1,1,3,3-тетраметилурониев хексафлуорфосфат и 2,9 мл /0,021 мола/ триетиламин в 80 мл диметилформамид се разбъркват в продължение на 22 часа при стайна температура и след това се изливат във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с метиленхлорид. След сушене на екстракта с натриев сулфат и концентриране на същия, остатъкът се хроматографира

три пъти върху силикагел, а именно най-напред с метиленхлорид/метанол в съотношение 4:1 и след това с етилацетат/метанол в съотношение 4:1 и накрая с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1. Полученото твърдо вещество се разтваря в етилацетат/метанол и се смесва с еквимоларно количество етанолна солна киселина. Полученият разтвор се суши с натриев сулфат и се филтрува. Отделянето на разтворителя чрез дестилация води до 2,10 г /37% / рацемичен цис-3-/4-/4-метилсулфонил-бензоиламино/-бутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бежова пiana.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 513 / M^+ , 7/ „ 273 /100/, 259 /5/, 216 /7/ „ 183 /12/ „ 121 /5/, 107 /5/, 72 /65/.

Пример 40:

Разтвор от 1,79 г /0,004 мола/ рацемичен 3-/5-/1,3-диоксо-изиндолин-2-ил/ пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат и 0,48 мл /0,01 мол/ хидразинхидрат в 35 мл етанол се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа и след това през нощта се разбъркват при стайна температура. След филтруване, разтворителят се отделя чрез дестилация и остатъкът се разтваря в метиленхлорид. След екстракция с вода, органичната фаза се суши с натриев сулфат и се концентрира. Хроматография на остатъка върху силикагел с метиленхлорид/метанол/ амонячна вода в съотношение 90 : 10 : 1 дава 0,9 г /69% / рацемичен 3-/5-аминопентил/-2,3,3а,4-5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат като светло жълто масло. Малка проба се превръща с еквимоларно количество етанолна солна киселина в бис-хидрохлорид.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 345 / M^+ , 6/ „ 273 /100/, 259 /14/, 84 /12/, 72 /73/.

Пример 41:

Разтвор от 0,60 г /0,002 мола/ рацемичен 3-/5-аминопентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат,

0,35 г /0,002 мола/ 4-метилсулфонил/-бензоена киселина, 0,66 г /0,00 мола/ 2-/1H-бензотриазол-1-ил/-1,1,3,3-тетраметилурониев хексафлуорфосфат и 0,48 мл /0,003 мола/ триетиламин в 10 мл диметилформамид се разбърква през нощта при стайна температура и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се екстрахира с метиленхлорид. След сушене на органичната фаза с натриев сулфат и концентриране на същата, остатъкът се хроматографира два пъти върху силикагел, а именно най-напред с метиленхлорид/метанол/амонячна вода в съотношение 105 : 8 : 1 и след това с етилацетат/метанол в съотношение 4:1. Полученото масло /0,6 г / се превръща с еквимоларно количество етанолна солна киселина в хидрохлорид. Получават се 0,57 г /58% / рацемичен цис-3-/5-/4-метансулфонилбензоиламино/пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид във вид на бял аморфен прах.

Масова спектроскопия λ_{max} / ϵ / от основния пик = 527 / M^{+} , 1/, 273 /44/, 200 /7/, 183 /12/, 121 /9/, 104 /5/, 72 /100/.

Пример 42:

Разтвор от 6,60 г /0,014 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-/6-фталимидохексил/-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат и 7 мл /0,035 мола/ хидразинхидрат в 200 мл етанол се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 4 часа и до края на седмицата се разбърква при стайна температура. След филтруване, разтворителят се отделя чрез дестилация и остатъкът се разтваря в метиленхлорид. Провежда се екстракция с вода, сушене на органичната фаза с натриев сулфат, филтруване и концентриране на филтрата. От получените 4,57 г масло, 0,5 г се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол/амонячна вода в съотношение 90:10:1. Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина. След отстраняването на разтворителя чрез дестилация се получават 0,4 г рацемичен 3-/6-аминохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-

бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-бисхидрохлорид като бежово аморфно твърдо вещество.

масова спектроскопия: $m/\epsilon/\%$ от основния пик/ = 359 / m^+ , 4 / „ 273 / 100 / , 259 / 8 / , 72 / 82 / .

Пример 43:

Разтвор от 2,5 г / 0,007 мола/ рацемичен 3-/6-аминохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат /суров продукт/, 1,40 г / 0,007 мола/ 4-метилсулфонил/ бензоена киселин 2,65 г / 0,007 мола/ 2-/1Н-бензотриазол-1-ил/-1,1,3,3-тетраметилурониев хексафлуорфосфат и 1,40 г / 0,014 мола/ триетиламин в 50 мл диметилформамид се разбъркват в продължение на 20 часа при стайна температура и след това се изливат във воден разтвор от натриев бикарбонат след което се провежда екстракция с метиленхлорид. След сушене с натриев сулфат и концентриране следва двукратно хроматографиране върху силикагел, а именно най-напред с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 и след това с етилацетат/метанол в съотношение 4:1. Получените в резултат на това 1,8 г твърдо вещество се разтварят в метиленхлорид, след което се добавят 0,5 мл 8,2-нормална етанолна HCl. След сушене с натриев сулфат, филтруване и концентриране се получават 1,96 г / 49% / рацемичен 3-/6-/4-метилсулфонил-бензоиламино/-хексил/-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат като аморфно твърдо вещество.

масова спектроскопия: $m/\epsilon/\%$ от основния пик/ = 541 / m^+ , 3 / „ 448 / 100 / , 273 / 100 / , 183 / 13 / , 121 / 6 / , 107 / 8 / , 72 / 90 / .

Пример 44:

а/Смес от 30,0 г / 0,07 мола/ рацемичен цис-N-/4-/1,2,3а-4,5,9б-хексахидро-6-метокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/ фталимид и 120 г / 1,0 мола/ пиридинхлорид се смесват с 10 капки диметилформамид и се разбъркват в продължение на 18 часа при 180°. След охлаждане, сместа се суспендира във воден разтвор от натриев бикарбонат и се

екстрахира с метиленхлорид. Неразтвореният остатък във водната фаза се отделя чрез филтруване и се суспендира в метанол, към който са прибавени 4 капки 6-нормална солна киселина. Неразтворената част се отделя чрез филтруване и се поема в смес от метиленхлорид/метанол в приблизително съотношение 1:1. След това сместа се филтрува и филтратът се концентрира. Така полученото черно масло /11,2 г/ се разтваря в 100 мл диметилформамид и се добавят 36,3 мл /0,26 мола/ триетиламин и 15,1 мл /0,13 мола/ бензоилхлорид. След разбъркване през нощта при стайна температура се добавя 2-нормална натриева основа, сместа се разбърква 30 минути, добавя се 6-нормална солна киселина до получаването на рН-стойност 1, която след това с натриев бикарбонат се регулира на около 8. Екстракция с метиленхлорид дава 4,0 г черно масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 9:1. Получават се 1,38 г рацемичен N-/4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил-бензамид като кафяво масло. Малка проба от него се превръща с еквивалентно количество етанолна HCl в хидрохлорид.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 364 / m^+ , 7/, 202 /100/, 188 /8/, 171 /7/, 145 /5/, 105 /19/.

б/ Смес от 1,18 г /0,001 мол/ рацемичен N-/4-/6-хидрокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-цис-бензо/ е/ индол-3-ил/ бутил/ бензамид, 0,36 мл /0,004 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 0,54 мл /0,004 мола/ триетиламин и 0,48 г /0,004 мола/ 4-диметиламинопиридин в 60 мл толуол се нагреват при кипене под обратен хладник в продължение на 17 часа и след това се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат след което се провежда екстракция с етилацетат. Хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1 дава твърдо вещество, което се разтваря в 30 мл метиленхлорид и се смесва с еквивалентно количество етанолна солна киселина. След обработка с активен въглен и натриев сулфат, сместа се филтрува и разтворителят се отделя

чрез дестилация.Получават се 0,83 г /54%/ рацемичен цис-3-/4-бензо-иламинобутил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметил карбамат-хидрохлорид като бежово аморфно твърдо тяло.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/=435 / m^+ ,7/, 273 /100/, 259 /8/, 105 /27/, 72 /61/.

Пример 45:

Към разтвор от 0,15 г /0,36 ммол/ рацемичен 3-/5-аминопентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-бисхидрохлорид и 0,06 мл /0,43 ммол/ триетиламин в 10 мл метиленхлорид се прибавят на капки 0,05 мл /0,43 ммол/ бензоилхлорид,разтворен в 2 мл метиленхлорид,и сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура.След това разтворителят се отстранява чрез дестилация,и остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/метанол/амонячна вода в съотношение 110 : 3 : 1. Полученото масло се разтваря в етанол и се смесва с етанолна солна киселина.След концентриране,остатъкът се разтваря в метиленхлорид, суши се с натриев сулфат,филтрува се и разтворителят се отделя чрез дестилация.Получават се 0,11 г /63%/ рацемичен 3-/5-бензоиламинопентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като бежово аморфно вещество.

масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/=449 / m^+ , 3/, 273 /66/, 200 /8/, 105 /44/, 77 /32/, 72 /100/.

Пример 46:

Към разтвор от 1,50 г /0,004 мола/ рацемичен 3-/6-аменохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат и 0,7 мл /0,005 мола/ триетиламин в 70 мл метиленхлорид се прибавят на капки 0,6 мл бензоилхлорид,разтворен в 5 мл метиленхлорид, след което сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура.След това тя се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат,екстрахира се с метиленхлорид и се хроматографира върху

силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 20:1.Получените 1,24 грама твърдо вещество се разтварят в метиленхлорид и се смесват с еквимоларно количество етанолна солна киселина.След сушене с натриев сулфат, филтруване и отделяне на разтворителя чрез дестилация във вакуум се получават 1,14 г /55%/ рацемичен 3-/6-бензоиламинохексил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид като аморфна пiana.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 463 / M^+ , 71, 273 /100/, 105 /20/, 72 /48/.

Пример 47:

а/Смес от 10,0 г /0,049 мола/ рацемичен цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол, 7,44 г /0,054 мола/ калиев карбонат, 2,46 г /0,016 мола/ натриев йодид и 6,1 мл /0,054 мола/ бензилхлорид в 20 мл етилметилкетон се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 24 часа, след което се излива във воден разтвор от натриев бикарбонат, и след това се екстрахира с етилацетат. Хроматография върху силикагел с метиленхлорид/метанол в съотношение 98:2 води до 8,77 г /60%/ рацемичен 3-бензил-6-метокси-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол като безцветно масло. малка проба от него се превръща с етанолна HCl в хидрохлорид, точка на топене: 203 - 204°C.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 293 / M^+ , 82/, 264 /4/, 216 /15/, 202 /26/, 173 /15/, 159 /15/, 91 /100/.

б/ 8,55 г /0,029 мола/ рацемичен 3-бензил-6-метокси-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол се нагриват при кипене под обратен хладник в 100 мл 48%-на водна бромоводородна киселина в продължение на 1 час и след това бромоводородната киселина се отделя чрез дестилация във вакуум. Остатъкът се суспендира в 30 мл леденостудена вода, след което се филтрува. След сушене на филтрата се получават 9,39 г /94%/ рацемичен 3-бензил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-

бензо/ е/ индол-6-ол-хидробромид като бежови кристали с точка на топене 237-239°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 279 /M⁺, 79 /, 202 /17/, 188 /28/, 159 /19/, 120 /13/, 91 /100/.

в/Смес от 5,25 г /0,015 мола/ рацемичен 3-бензил-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ол-хидробромид, 1,65 мл /0,018 мола/ диметилкарбамоилхлорид, 6,3 мл /0,045 мола/ триетиламин и 2,20 г /0,018 мола/ 4-диметиламинопиридин в 250 мл толуол се нагряват при кипене под обратен хладник в продължение на 17 часа и след това се изливат във воден разтвор от натриев бикарбонат, след което се провежда екстракция с етилацетат. Хроматография върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 1:2 дава масло /4,5 г/, което се разтваря в 50 мл метиленхлорид. След добавяне на 1,6 мл 8,6-моларен етанолен разтвор от HCl, обработка с активен въглен и натриев сулфат и филтруване се добавят 100 мл етилацетат и сместа се концентрира до обем около 40 мл. Кристализират 4,43 г /76%/ рацемичен 3-бензил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид с точка на топене 177-180°.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 350 /M⁺, 40/, 273 /7/, 259 /9/, 132 /16/, 120 /7/, 91 /76/, 72 /100/.

Пример 48:

Разтвор от 0,60 г /0,0015 мола/ рацемичен N-/5-/цис-1,2,3а-4,5,9б-хексахидро-6-хидрокси-3Н-бензо/ е/ индол-3-ил/ пентил/ фталимид, 0,31 мл /0,002 мола/ триетиламин и 0,23 мл /0,003 мола/ етилизоцианат се загряват под обратен хладник в продължение на 4 часа, след това реакционната смес се концентрира и се излива във вода, и след това се екстрахира с метиленхлорид. Полученото при изпаряването на екстракта масло се хроматографира върху алуминиев оксид /неутрален/ с метиленхлорид. Получават се 0,45 г безцветно масло, което се превръща с еквимоларно количество етанолна солна киселина в хидрохлорид.

Получават се 0,35 г /46%/ рацемичен 3-/5-/1,3-диоксоизоиндолин-2-ил-пентил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-цис-бензо/ е/ индол-6-ил-етилкарбамат-хидрохлорид като бял аморфен прах.

Масова спектроскопия: m/e /% от основния пик/ = 475 / m^+ , 2/, 404 /8/, 273 /28/, 202 /100/, 160 /9/.

Пример 49:

а/ Разтварят се 4,0 г /0,01525 мола/ етилов естер на 1,2,3,4-тетрахидро-5-метокси-2-оксо-1-нафтилоцетна киселина в 80 мл толуол, добавят се 3,0 мл /0,0305 мола/ циклопентиламин и сместа се нагрива при кипене в продължение на 40 часа с водоотделител. След концентриране, остатъкът се хидрира с 1,2 г Реней-никел в 500 мл етанол при 120° и 140 бара в продължение на 10 часа. Продуктът се хроматографира върху силикагел с циклохексан/ етер в съотношение 1:1. Получават се 2,0 г /46%/ рацемичен цис-3-циклопентил-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2Н-бензо/ е/ индол-2-он като бели кристали с точка на топене 84-88°.

б/ 0,53 г /0,014 мола/ литийалуминиев хидрид се суспендират в 25 мл тетраhydroфуран под защитен слой от аргон. Прибавя се на капки разтвор от 2,0 г /0,007 мола/ рацемичен цис-3-циклопентил-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2Н-бензо/ е/ индол-2-он в 50 мл тетраhydroфуран и сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 1 час. Внимателно се добавят на капки 10 мл наситен воден разтвор от амониев хлорид и се филтруват. Филтратът се разклаща с етил-ацетат, органичната фаза се промива с вода, суши се с магнезиев сулфат филтрува се и филтратът се концентрира. Получават се 1,8 г /95%/ маслоподобен рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол.

в/ 1,8 г /0,0066 мола/ рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-1Н-бензо/ е/ индол се разтварят в 0,2 л 48%-ен воден НВг и се нагриват при кипене под обратен хладник в про-

дължение на 1 час. Сместа се охлажда и се концентрира. След това се добавят 100 мл воден разтвор от натриев бикарбонат и малко 2-нормален разтвор от натриева основа, разклаща се три пъти с CH_2Cl_2 и екстрахтите се сушат с магнезиев сулфат, филтруват се и се концентрират. Кафявите кристали /1,7 г/ се разтварят в етанол /30 мл/. Добавят се на капки 1,3 мл /0,0075 мола/ 5,8-нормален етанолов HCl -разтвор и сместа се бърка в продължение на 1 час при стайна температура и 1 час при 0° . Отделените кристали се филтруват с нутчифилтър и се промиват с етилацетат. Получават се 1,65 г /85%/ рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ол-хидрохлорид като светлорозови кристали с точка на топене $256-258^\circ$.

г/ 0,5 г /0,0017 мола/ рацемичен цис-3-циклопентил-2,3,3а-4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ол-хидрохлорид, разтворен в 30 мл вода, се неутрализира с 0,6 мл 2-нормална натриева основа и се екстрахира с етер. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и филтратът се концентрира. Твърдият остатък се разтваря в 5 мл горещ тетраhydroфуран, след което се разрежда с 45 мл толуол. След това се добавят последователно 0,18 г /0,25 мл, 0,0018 мола/ триетиламин, 21 мг /170 микромола, 0,1 еквивалента/ 4-диметиламинопиридин и след това на капки 0,16 мл /0,0018 мола/ диметиламид на хлормравчена киселина. Сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 5 часа, след това се охлажда, излива се във вода и се разклаща с толуол. Органичната фаза се промива с вода, суши се с натриев сулфат, филтрува се и филтратът се концентрира, и остатъкът се хроматографира върху силикагел /220 г/ с метанол/ етилацетат в съотношение 9:1. Полученото масло /0,49 г/ се разтваря в 10 мл етанол. добавят се на капки 0,3 мл /0,0015 мола/ 4,93-нормален етанол HCl -разтвор и сместа се концентрира. Рацемичният цис-3-циклопентил-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид прекристализира из етанол/ етер.

добив: 0,47 г /84%/, бели кристали с точка на топене 215-217°.

Пример 50:

а/Суспензия от 150 г /0,7 мола/ 1,3,4,5-тетрахидро-6-метокси-2H-бензо/е/индол-2-он в 1,5 л метиленхлорид се смесва с 333 мл /2,1 мол/ триетилсилан и след това при 0° се прибавят на капки бавно при разбъркване 240 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване в продължение на 3 часа, при охлаждане се добавят бавно 400 мл 20%-на натриева основа до достигането на pH-стойност 14. След това сместа се излива във вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с разтвор от готварска сол, суши се с натриев сулфат, филтрува се и се концентрира чрез изпарение. Остатъкът се смесва с 500 мл етер, след което твърдата фаза се отделя чрез филтруване и се суши при 50°/20 тора. Получават се 123 г /81% рацемичен цис-1,3-3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/е/индол-2-он с точка на топене 192-194°. В тънкослойна хроматограма /силикагел, етилацетат/ материалът показва R_f -стойност 0,14.

От един грам от този материал могат да се изолират чрез хроматография върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 1:2 15 мг рацемичен транс-1,3,3а,4,5,9б-хексахидро-6-метокси-2H-бензо/е/индол-2-он с точка на топене 265-270°, който в тънкослойна хроматограма /силикагел, етилацетат/ показва R_f -стойност 0,27.

б/От 64,1 г от горния материал се получава аналогично, както е описано в пример 1в/ посредством 22,4 г литийалуминиев хидрид 58,8 г /98% сиво масло, което кристализира в хладилник, точка на топене на хидрохлорида 226-231°.

в/От общо 337 г от горния материал и обща 394 г 2-циклохексилбромид се получава аналогично, както е описано в пример 1г/ общо 026 г кафяво масло, което съдържа твърди частици, от което чрез обработка с етанолен HCl се получават общо 413 г /71% безцветни кристали на съответния хидрохлорид.

г/От 155 г от горния материал се получават аналогично, както е описано в пример 1д/ 144 г кафяво масло.

д/Разтвор от 234 г /-/-2,2' -/1,1-бинафтил/фосфорна киселин в 2,35 л етанол и 1,55 л хлороформ се загрява и се смесва с разтвор от 336 г получен съгласно пример 50г/ материал в 500 мл етанол. След това чрез дестилация се отделя разтворител в количество 2,4 л, предимно хлороформ, след което разтворът се охлажда и се подлага на кристализация. Суспензията се съхранява до края на седмицата в хладилник и след това се филтрува. Остатъкът от филтруването се промива с етил ацетат и етер и се суши при 50°/20 тора, при което се получават 463 г безцветни кристали, при които съотношението на енантиомерите /съгласно газова хроматография след екстракция на проба от 300 мг с воден амоняк-етер/ възлиза на 63% от /+/-енантиомера и 37% от /-/-енантиомера.

Полученият материал при загряване се разтваря в 3 л етанол и 4,2 л хлороформ. След това чрез дестилация се отделят 1,3 л хлороформ, след което при разбъркване при стайна температура през нощта започва кристализация. Суспензията се охлажда до 0° и след това се филтрува. Остатъкът от филтруването се промива с етилацетат и етер и се суши при 50°/20 тора. Получават се 253 г безцветни кристали, съотношение на енантиомерите 89:11. Материят разтвор се концентрира до обем около 2 л и се получават други 200 г безцветни кристали. Двете кристални фракции се обединяват и допълнително се констатирано, че съотношението на енантиомерите от тези две кристализации възлиза на 48:52.

Трета кристализация /2,5 л етанол и 3,5 л хлороформ/ дава 288 г кристали, съотношение на енантиомерите 89:11.

Четвърта кристализация /2,3 л етанол и 3,5 л хлороформ/ дава 239 г кристали, съотношение на енантиомерите 97:3.

Пета кристализация /2 л етанол и 4л хлороформ/ дава 229 г

кристали, съотношение на енантиомерите 98,8 : 1,2.

Шеста кристализация /1,8 л етанол и 4,5 л хлороформ/ дава 222 г кристали, съотношение на енантиомерите 99,4 : 0,6.

Седма кристализация /1,7 л етанол и 4,5 л хлороформ/ дава 217 г кристали, съотношение на енантиомерите 99,6 : 0,4.

Осма кристализация /1,7 л етанол и 4,5 л хлороформ/ дава 212 г кристали, съотношение на енантиомерите 99,85 : 0,15.

Полученият материал се суспендира в 5 л етилацетат и се екстрахира със смес, състояща се от 4 л вода и 4 л 25%-ен разтвор от амониев хидроокис. Органичната фаза се екстрахира шест пъти с 2,5%-ен разтвор от амониев хидроокис, и всички водни фази се екстрахират три пъти с етилацетат. Събраните органични фази се сушат с натриев сулфат и се концентрират чрез изпаряване, получава се 86,4 г /51%/ кристалинен материал.

Суспензия от 70 г /0,23 мола/ от получения материал в 2 л толуол се смесва с 39 мл /0,28 мола/ триетиламин и 34,3 г /0,28 мола/ 4-диметиламинопиридин. Към получената хомогенна смес се прибавят 25,3 мл /0,28 мола/ диметилкарбамоилхлорид. След това сместа се загрява при кипене под обратен хладник в продължение на 4 часа, след което разтворителят се отделя чрез изпаряване, остатъкът се поема в етилацетат и разтворът се екстрахира най-напред два пъти с вода и след това с разтвор от натриев хлорид. Водните фази се екстрахират три пъти с етилацетат, след което органичните фази се обединяват, сушат се с натриев сулфат, филтруват се и се концентрират чрез изпарение. Полученото като остатък масло /103 г/ се хроматографира върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 1:1.

Като първи продукт се получават 80,8 г /85%/ безцветно масло, което се поема в 200 мл етанол и при охлаждане в ледена баня се смесва с 30 мл 8,6-моларна етанолна HCl. Слабо червеният разтвор се концентрира чрез изпарение, остатъкът се поема отново в 600 мл етанол, след

което разтворът се обработва с активен въглен /8 г/ и се филтрува. Чрез изпарение той се концентрира. Остатъкът се поема във 600 мл етилацетат, след което твърдата фаза се отделя чрез филтруване и се суши при 50°/20 тора. Получават се 75 г /79% / +/-цис-3-/ 2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат-хидрохлорид във форма на безцветни кристали с точка на топене 205-207°; $\alpha_D^{20} = +28,97^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = 0,7\%$ в метанол/.

Като втори продукт се получава 5,5 г +/-транс-3-/ 2-циклохексилетил/-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/ е/ индол-6-ил-диметилкарбамат с точка на топене 110-112°; $\alpha_D^{20} = +7,6^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = 0,8$ в метанол/.

Пример А

Съединения съгласно изобретението и/или техни фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли могат да се използват, както се описва по-нататък, като активни вещества за получаване на галенови форми за приемане.

а/ меки желатинови капсули от 5 мг

Състав:	За капсула
Активно вещество	5,0 мг
Мял восък	8,0 мг
Хидрирано соево масло	8,0 мг
Частично хидрирано растително масло	34,0 мг
Соево масло	<u>110,0 мг</u>
Тегло на съдържанието	165,0 мг

Активното вещество се разтваря при подходящи предпазни мероприятия в топла стопилка от останалите вещества. Разтворът се пълни машинно в меки желатинови капсули с подходяща големина.

б/ Твърди желатинови капсули по 20 мг

Състав	За капсула
Активно вещество	20,0 мг
млечна захар-кристална	37,0 мг

Микрокристалинна целулоза	20,0 мг
Кросповидон	8,5 мг
модифицирано нишесте	3,5 мг
Талк	4,5 мг
магнезиев стеарат	<u>1,5 мг</u>
Тегло на съдържанието	100,0 мг

Пресятите и смесени съставки се пълнят в капсули с подходяща големина.

в/Таблетки с лаково покритие 200 мг

Състав:

Сърцевина на таблетката	За таблетка
Активно вещество	200,0 мг
микрокристалинна целулоза	23,5 мг
Поливинилпиролidon	12,5 мг
Модифицирано нишесте	12,5 мг
магнезиев стеарат	<u>1,5 мг</u>
Тегло на сърцевината	250,0 мг

Лаково покритие

Хидроксипропилметилцелулоза	3,5 мг
Полиетиленгликол 6000	0,8 мг
Талк	1,3 мг
Железен окис-жълт	0,8 мг
Титанов двуокис	<u>0,8 мг</u>
Тегло на лаковото покритие	7,4 мг

Пресятото активно вещество се смесва с микрокристалинната целулоза. Сместа се гранулира с разтвор от поливинилпиролidon във вода. Гранулатът се смесва с модифицирано нишесте и магнезиев стеара. Сместа се пресова до сърцевини / ядра / с тегло от 250 мг. Сърцевините се лакират със разтвор / суспензия с посочения по-горе състав.

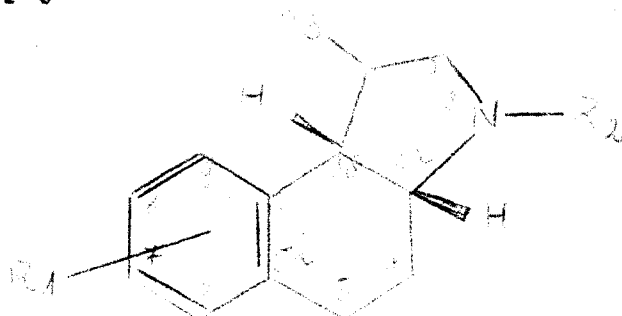
п/Пакетче по 50 мг

Състав	За пакетче
Активно вещество	50,0 мг
Лактоза,финно пулверизирана	1015,0 мг
микрокристалинна целулоза	1400,0 мг
Натриева карбоксиметилцелулоза	14,0 мг
Поливинилпиролidon	10,0 мг
магнезиев стеарат	10,0 мг
Ароматизиращи вещества	<u>1,0 мг</u>
Тегло за напълване	2500,0 мг

Активното вещество се смесва с лактоза,микрокристалинна целулоза и натриева карбоксиметилцелулоза.Сместа се гранулира с разтвор от поливинилпиролidon във вода.Гранулатът се смесва с магнезиев стеарат и ароматизиращи вещества.Сместа се пълни в пакетчета /торбички/ с подходяща големина.

Патентни претенции

1. Цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индолони производни с обща формула I



/1/

в която R_1 представлява остатък с формула $-O-CO-NR_4R_5$, R_2 означава нисш алкил, нисш циклоалкил или чрез циклоалкил, арил, ароил, ароил-амино или с циклична amino, амидна или имидна група заместен нисш алкил, R_3 означава водород или нисш алкил, R_4 означава нисш алкил и R_5 означава водород или нисш алкил,

съответните им транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси и фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли на тези съединения.

2. Цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индолони производно съгласно претенция 1, в която R_2 означава нисш алкил или чрез нисш циклоалкил, арил, ароил, ароиламино, amino или чрез циклична amino, амидна или имидна група заместен нисш алкил, или на тяхни присъединителни с киселини соли приложими във фармацевцията.

3. Съединения съгласно претенция 1 или 2, в които R_1 се намира в 6-та или 9-та позиция.

4. Съединения съгласно една от претенциите от 1 до 3, при които R_4 означава метил, етил, пропил или бутил и R_5 означава водород или R_4 означава метил и R_5 е етил или и двата заместителя R_4 и R_5 означават метил.

5. Съединения съгласно една от претенциите от 1 до 4, където R_2

означава n-пропил, 3-метилбутил, циклопентил, циклохексилметил, 2-циклохексилетил, 3-циклохексилпропил, 4-циклохексилбутил, 2-циклопентилетил, бензил, 2-фенилетил, 3-фенилпропил, 3-бензоилпропил, 4-бензоилбутил, 3-(4-метоксибензоил)пропил, 4-(3,4-диметоксибензоил)бутил, 5-(3,4-диметоксибензоил)пентил, 3-(4-флуорбензоил)пропил, 4-бензоиламинобутил, 5-бензоиламинобутил, 5-бензоиламинопентил, 6-бензоиламинохексил, 4-(4-метансулфонилбензоиламино)бутил, 5-(4-метансулфонилбензоиламино)пентил, 6-(4-метансулфонилбензоиламино)хексил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, 6-аминохексил, 2-морфолин-4-ил-етил, 3-морфолин-4-ил-пропил, 2-пиперидин-1-ил-етил, 3-пиперидин-1-илпропил, 4-(1,3-диоксоизоиндолин-1-ил)бутил, 5-(1,3-диоксоизоиндолин-1-ил)пентил, 6-(1,3-диоксоизоиндолин-1-ил)хексил, 5-(1,3-диоксо-октагидро-цис-изоиндолин-2-ил)пентил, 4-(4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил)хексил, 4-(1-оксоизоиндолин-2-ил)бутил, 5-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пентил или 6-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пентил.

6. Съединения съгласно една от претенциите 1 до 5, където E_3 означава водород или метилова група.

7. (+)-цис-3-(2-циклохексилетил)-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

8. (-)-цис-3-(2-циклохексилетил)-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

9. рац-цис-3-(2-циклохексилетил)-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

10. рац-цис-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-3-(4-фталимидобутил)-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

11. рац-цис-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-3-(6-фталимидохексил)-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

12. рацемичен-цис-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-3-(2-морфолиноетил)-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

13. рацемичен-2,3,3a α ,4,5,9b α -хексахидро-1 α -метил-3-пропил-

1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

14. рацемичен-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/е/индол-9-ил диметилкарбамат.

(*)-3-(2-циклохексилетил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-метилкарбамат,

(1)-3-(2-циклохексилетил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-пропилкарбамат,

(+)-3-(2-циклохексилетил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-етилметилкарбамат,

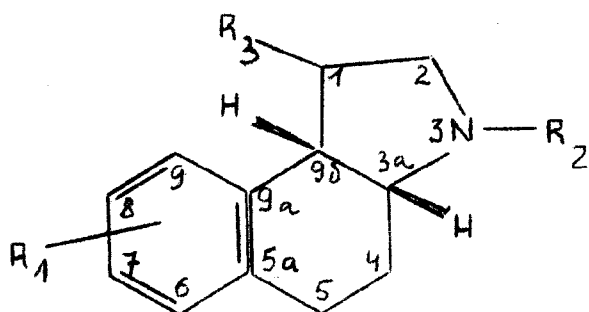
рацемичен-3-циклохексилметил-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,

рацемичен-3-(3/циклохексилпропил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат,

рацемичен-3-(4-циклохексилбутил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат и

рацемичен-3-(2-циклопентилетил)-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат.

15. Метод за получаване на цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индол-6-ил-диметилкарбамат с обща формула I:



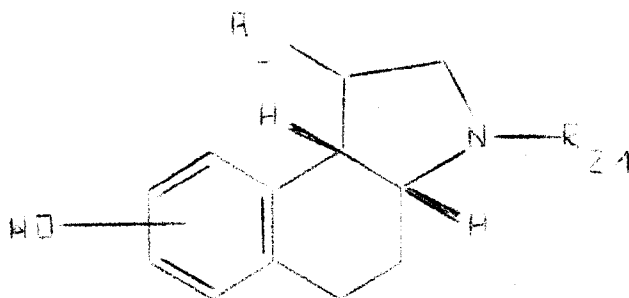
/I/

в която R_1 представлява остатък с формулата $-O-CO-NH_4R_5$, R_2 означава нисш алкил, нисш циклоалкил или с циклоалкил, арил, ароил, ароиламино, амино или с циклична амино, амидна или имидна група заместен нисш алкил, R_3 означава водород или нисш алкил, R_4 означава

водород или нисш алкил,

на съответните транс-изомери или на цис-транс-изомерни смеси и на фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли на тези съединения, характеризирая се с това, че

а) съединение с обща формула II

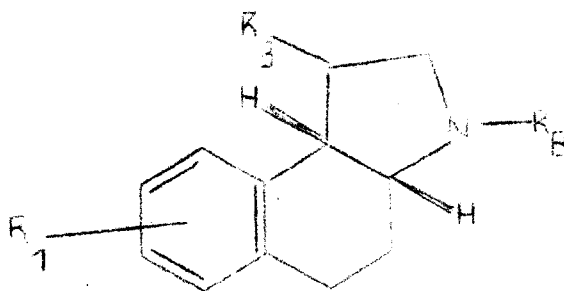


/II/

в която R_3 има посоченото по-горе значение и R_{21} означава по принцип същите значения като тези посочени по-горе за R_2 , но не и заместен с amino група алкил,

или съответните транс-изомери или цис-транс-изомерни смеси се ацилират със средство, което притежава остатък с формула $-CO-NR_4R_5$, при което R_4 и R_5 имат посочените по-горе значения, или

б) съединение с обща формула III



/III/

в която R_1 и R_3 имат горното значение и R_6 означава нисш алкил, който притежава остатък преминаващ в amino група,

или съответният транс-изомер или цис-транс-изомерна смеси се превръщат в съответно съединение с обща формула I или съответният транс-изомер или цис-транс-изомерна смеси, в която R_2 означава заместен с aminogrupa нисш алкил; или

в) в съединение с обща формула I, в която E_2 означава заместен с аминогрупа нисш алкил, или в съответен транс-изомер или цис-транс-изомерна смес се съответно ацилира аминогрупата;

г) при желание, получената цис-транс-изомерна смес и/или диастереомерна смес се разделя; и/или

д) при желание, полученият рацемат се разделя; и/или

е) при желание, полученото съединение с формула I или съответни транс-изомер или цис-транс-изомерната смес се превръща във фармацевтично приложима присъединителна с киселина сол.

16. Метод съгласно претенция 15, характеризира се с това, че се получава цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1H-бензо/е/индолово производно с посочената в претенция 15 обща формула I, в която E_2 означава нисш алкил или с нисш циклоалкил, арил, ароил, ароиламино, амино или циклична амино, амидна или имидна група заместен нисш алкил, или на тяхни присъединителни соли с киселини и че се работи съгласно вариантите а), б), г), д) и/или е) на метода.

17. Метод съгласно претенция 15 или 16, където E_1 се намира в 6-та или 9-та позиция.

18. Метод съгласно една от претенциите 15 до 17, където E_4 означава метил, етил, пропил или бутил и E_5 означава водород или E_4 означава метил и E_5 означава етил или E_4 и E_5 и двата заместителя означават метил.

19. Метод съгласно една от претенциите от 15 до 18, където E_2 означава n-пропил, 3-метилбутил, циклопентил, циклохексилметил, 2-циклохексилетил, 3-циклохексилпропил, 4-циклохексилбутил, 2-циклопентилетил, бензил, 2-фенилетил, 3-фенилпропил, 3-бензоилпропил, 4-бензоилбутил, 3-(4-метоксибензоил)пропил, 4-(3,4-диметоксибензоил)бутил, 5-(3,4-диметоксибензоил)пентил, 3-(4-флуорбензоил)пропил, 4-бензоиламинобутил, 5-бензоиламинопентил, 6-бензоиламинохексил, 4-(4-метансулфонилбензоиламино)бутил, 5-(4-метансулфонилбензоиламино)пентил,

6-(4-метаносулфонилбензоиламино)хексил, 4-аминобутил, 5-аминопентил, 6-аминохексил, 2-морфолин-4-ил-етил, 3-морфолин-4-ил-пропил, 2-пиперидин-1-илетил, 3-пиперидин-1-илпропил, 4-(1,3-диоксоизоиндалин-1-ил)-бутил, 5-(1,3-диоксоизоиндолин-1-ил)пентил, 6-(1,3-диоксоизоиндолин-1-ил)хексил, 5-(1,3-диоксо-октагидро-цис-изоиндолин-2ил)пентил, 4-(4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил)бутил, 5-(4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил)пентил, 6-(4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин-1-ил)хексил, 4-(1-оксоизоиндолин-2-ил)бутил, 5-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пентил или 6-(1-оксоизоиндолин-2-ил)пентил.

20. Метод съгласно една от претенциите от 15 до 19, където E_3 означава водород или метил.

21. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава (+)-цис-3-(2-циклохексилетил)-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

22. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава (-)-цис-3-(2-циклохексил)-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

23. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен-цис-3-(2-циклохексилетил)-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

24. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-(4-фталимидобутил)-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

25. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-(6-фталимидохексил)-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

26. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен-цис-2,3,3а,4,5,9б-хексахидро-3-(2-морфолиноетил)-1Н-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

27. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен-2,3,3а,

се получава рацемичен 2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-1-метил-3-пропил-1H-бензо/е/индол-6-ил диметилкарбамат.

28. Метод съгласно претенция 15, характеризиращ се с това, че се получава рацемичен- цис-2,3,3a,4,5,9b-хексахидро-3-пропил-1H-бензо/е/индол-9-ил диметилкарбамат.

29. Приложение на съединения съгласно една от претенциите от 1 до 14 като лекарствени средства.

30. Приложение на съединения съгласно една от претенциите от 1 до 14 като лекарствени активни вещества за лечение или профилактика на когнитивни смущения и сенилна деменция (по-специално болестта на Алцхаймер) и за подобряване на паметта.

31. Лекарствено средство, съдържащо съединение съгласно една от претенциите от 1 до 14 заедно с инертен носител.

32. Лекарствено средство съгласно претенция 31 за лечение или профилактика на когнитивни смущения и сенилна деменция (по-специално болестта на Алцхаймер) и за подобряване на паметта.

33. Метод за получаване на лекарствено средство, по-специално за лечение или профилактика на когнитивни смущения и на сенилна деменция (специално болестта на Алцхаймер) и за подобряване на паметта характеризиращ се с това, че едно или повече съединения от дефинираните в претенция 1 с обща формула I и/или съответни транс-изомери и/или цис-транс-изомерни смеси и/или тяхни фармацевтично приложими присъединителни с киселини соли и по желание едно или повече други терапевтично ценни вещества заедно с един или по-вече инертни носители се формулират в галенична форма.