



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41316 (13) C2

(51) 7 C07D209/58, C07D209/60,
C07D491/052, C07D513/04, A61K31/40МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТРИЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ПІРОЛУ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 94105955

(22) 21.10.1994

(24) 17.09.2001

(31) 3202/93, 2529/94

(32) 22.10.1993, 17.08.1994

(33) CH, CH

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

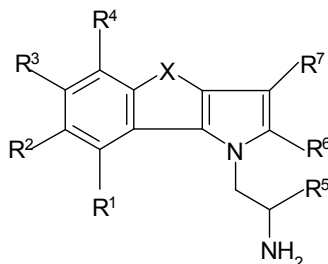
(72) Бьос Міхаель, СН, Віхманн Юрген, DE, Відмер
Ульріх, СН

(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

(56) EP 521368 A1, 07.01.1993.

WO 94/14777 A1, 07.07.1994.

SU 463261, 05.03.1975.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.:
Медицина, 1972. - Ч. 1. - С. 34-81(57) 1. Трициклические производные пиррола
формулы I

где R¹-R⁴ обозначают водород, галоген, низший алкил, фенил, циклоалкил или низший алкокси, R² обозначает дополнительно также низший алкоксикарбонил, ацилокси или мезилокси, R⁵ обозначает низший алкил, R⁶ и R⁷ обозначают водород или низший алкил, X обозначает -CH₂CH(C₆H₅)-, -C(=O)C₆H₅-, -YCH₂-, -CH=CH- или -(CR¹¹R¹²)n-, R¹¹ и R¹² обозначают водород, фенил или низший алкил, n обозначает 1-3, Y обозначает O или S,

а также их фармацевтически приемлемые кислот-
но-аддитивные соли в качестве фармацевтически
активных соединений.

2. Соединения по п. 1, где R⁵ обозначает метил.

3. Соединения по п. 2, где R¹, R³ и R⁴ обозначают
водород, R² обозначает галоген, низший алкил
или метокси.

4. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-
1-ил)-1-метил-этиламин.

5. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-
b]пиррол-1-ил)-1-метил-этиламин.

6. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-
пиррол-1-ил)-1-метил-этиламин.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-
1-метил-этиламин.

8. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-
метил-этиламин.

9. Соединение по п. 1, представляющее собой (S)-
2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-
ил)-1-метил-этиламин.

10. Соединение по п. 1, представляющее собой
(S)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-
ил)-1-метил-этиламин.

11. Соединение по п. 1, представляющее собой
(S)-2-(8-метокси-1H-бенз(g)индол-1-ил)-1-метил-
этиламин.

12. Фармацевтический препарат, обладающий
способностью связывания с серотонин-рецептора-
ми, содержащий активное вещество, один или не-
сколько терапевтически приемлемых наполните-
лей и возможные добавки, **отличающийся** тем,
что в качестве активного вещества содержит со-
единение формулы I в эффективном количестве.

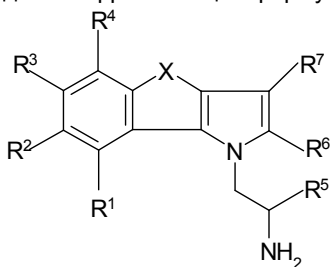
Приоритет по пунктам:

22.10.1993 – по пп. 1-3 и 8-12,

17.08.1994 – по пп. 4-7.

(19) UA (11) 41316 (13) C2

Изобретение относится к трициклическим производным пиррола, в частности оно относится к производным пиррола общей формулы



где R^1 - R^4 обозначают водород, галоген, низший алкил, фенил, циклоалкил или низший алкокси, а R^2 обозначает дополнительно также низший алкоксикарбонил, ацилокси или мезилокси,

R^5 обозначает низший алкил,

R^6 и R^7 обозначают водород или низший алкил,

X обозначает $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-$, $-\text{YCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ либо $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})\text{n}-$,

R^{11} и R^{12} обозначают водород, фенил, низший алкил,

n обозначает 1-3, и

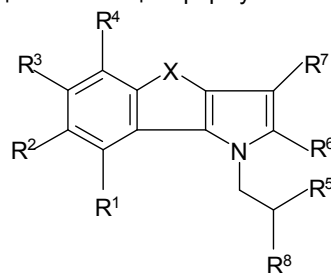
Y обозначает O или S ,

а также к их фармацевтически приемлемым кислотнo-аддитивным солям.

Указанные соединения и их соли являются новыми и отличаются ценными фармакологическими свойствами.

Объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли как таковые и в качестве фармацевтических активных веществ, получение соединений и солей общей формулы I, далее, лекарственных средств, содержащие эти соединения и соли формулы I, и получение этих лекарственных средств, а также применение соединений общей формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для лечения и соответственно предупреждения болезней и для улучшения здоровья, прежде всего для лечения или предупреждения расстройств центральной нервной системы, как депрессии, биполярные нарушения, состояние страха, нарушения сна и расстройства в сексуальной сфере, психозы, шизофрения, мигрени и другие болезненные состояния, связанные с головными болями и болями другого типа, расстройства, связанные с личными переживаниями или навязчивыми идеями, социальная фобия или приступы паники, психические органические расстройства, нарушения психики в детском возрасте, агрессивность, нарушения памяти, связанные с возрастом, нарушения отношений с окружающими, болезненная страсть, ожирение, булимия и т.п.; нарушений функций нервной системы, вызванных травмами, кровоизлияние в мозг, нервно-дегенеративные заболевания и т.д.; нарушений в сердечно-сосудистой системе, как высокое кровяное давление, тромбоз, инсульт и т.д.; желудочно-кишечных расстройств, как дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта, и для изготовления соответствующих лекарственных средств.

Соединения общей формулы



где R^1 - R^7 имеют указанные выше значения, а R^8 обозначает переводимый в аминогруппу радикал или гидроксильную группу, представляя собой важные промежуточные продукты для получения фармацевтически ценных соединений общей формулы I.

Указанное выше определение "низший" обозначает радикалы с числом атомов углерода максимум 7, предпочтительно до 4. Алкил обозначает линейные либо разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, такие как метил, этил, пропил, изопропил или трет.-бутил. Алкокси обозначает связанную через атом кислорода алкильную группу. Галоген может обозначать Cl, Br, F или J. Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли включают в себя соли неорганических и органических кислот, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфокислота, п-толуолсульфокислота и тому подобное.

R^5 предпочтительно обозначает метил.

Если R^5 обозначает метил, то особенно предпочтительными являются соединения, где R^1 , R^3 и R^4 обозначают водород, а R^2 обозначает галоген, низший алкил или метокси.

Некоторыми, указанными в рамках данного изобретения как особенно предпочтительные, представителями класса веществ согласно формуле I являются следующие:

(S)-2-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

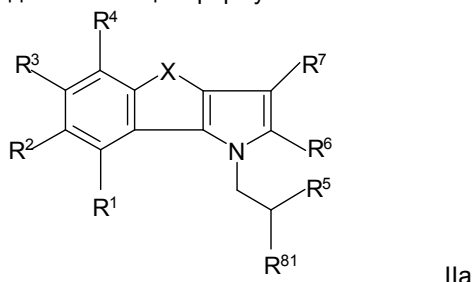
(S)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин,

(S)-2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламин.

Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены согласно изобретению следующим путем:

а) соединение общей формулы



IIa

где R^1 - R^7 имеют указанные выше значения, а R^{81} обозначает переводимый в аминогруппу радикал,

переводят в соответствующее аминоксоединение и б) при необходимости полученное соединение формулы I переводят в фармацевтически приемлемую соль.

Соединения общей формулы IIa, где R^{81} обозначает переводимый в аминогруппу остаток, предпочтительно азидогруппу, ацетиламиногруппу или какую-либо другую защищенную аминогруппу, могут быть получены, как это описано ниже, с помощью известных методов. Если радикал R^{81} представляет собой азидогруппу, то соединения формулы I получают путем восстановления. Это восстановление может осуществляться с помощью комплексных гидридов, как, например, литийалюмогидрида, или посредством каталитического гидрирования с помощью металлических катализаторов, как, например, платина или палладий. Если в качестве восстановителя используют литийалюмогидрид, то в качестве растворителя наиболее пригоден простой безводный эфир или тетрагидрофуран. Процесс целесообразно проводить следующим образом. После добавки по каплям соединения формулы IIa, где R^{81} обозначает азидогруппу, в раствор, содержащий безводный растворитель и гидрид, полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником, после чего гидролизуют водным раствором простого эфира или ТГФ и осадок гидроокиси алюминия и лития кипятят с водным раствором простого эфира или ТГФ.

Каталитическое гидрирование с помощью катализаторов, например платины или палладия, целесообразно осуществлять при комнатной температуре. В качестве растворителей особенно пригодны для этой цели вода, спирты, этилацетат, диоксан или же смеси этих растворителей. Гидрирование целесообразно осуществлять в атмосфере водорода в автоклаве или в аппаратуре для встряхивания. Если R^{81} обозначает ацетиламиногруппу или какую-либо другую защищенную аминогруппу, как, например, трифторметилкарбонил-амино, то перевод в соответствующее аминоксоединение осуществляют путем гидролиза.

Гидролиз до соответствующих аминоксоединений общей формулы I осуществляют по известной методике. Пригодными для этой цели являются гидроокиси металлов, например, гидроокись натрия или калия, которые в присутствии воды и смешиваемого с водой органического растворителя, как этиленгликоль и т.п., гидролизуют до соединений формулы I.

Перевод соединений формулы I в их соответствующие кислотно-аддитивные соли осуществ-

ляют на последней стадии, т.е. после гидрирования или гидролиза без промежуточного выделения соединений формулы I.

В силу их стабилизирующих свойств особенно пригодны для фармацевтического применения соли фумаровой кислоты. Однако и все другие вышеупомянутые кислоты образуют фармакологически приемлемые соли.

Получение солей осуществляют при комнатной температуре, в качестве растворителей особенно пригодны спирто-эфирные смеси. Получение промежуточных продуктов формулы II, используемые для синтеза соединений общей формулы I, представлено на схеме 1 (см. в конце описания). При этом все заместители R^1 - R^4 имеют значения, указанные в формуле I. R^{51} , R^{61} и R^{71} обозначают метил. Me обозначает метил и Ac - ацетил. X также имеет значение, указанное в формуле I, кроме $-\text{CH}=\text{CH}-$. Получение соответствующих соединений, где X обозначает $-\text{CH}=\text{CH}-$, представлено на схеме 2 (см. в конце описания).

Получение соединений формулы IIa2, исходя из соединения III, осуществляют предпочтительно следующим образом.

Соединение формулы III нагревают с обратным холодильником вместе с 3-бутен-2-олом, 2,2-диметоксипропаном и каталитическими количествами п-толуолсульфокислоты в безводном толуоле. В другом варианте растворителем служит 2,2-диметоксипропан без использования толуола. В этом случае реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в заполненном молекулярным ситом водоотделителе. Затем полученные таким путем соединения формулы IV переводят в соответствующие оксоэтиловые соединения. С этой целью соединение IV растворяют в безводном растворителе, например в дихлорметане и метаноле, и при температуре приблизительно -70°C обрабатывают озоновым потоком. После этого соединение формулы V может быть циклизовано до пирролацетаминосоединений. Целесообразно применять при этом N-ацетилэтилендиамин, а в качестве растворителя - толуол или уксусную кислоту. После окончания обменной реакции и очистки ацетильная группа может, как указывалось выше, отщепляться и соединение формулы IIa2 переводиться в соединение формулы I.

Исходя из соединений формулы V, предпочтительно путем циклизации с помощью 1-амино-2-пропанола в безводном толуоле с использованием каталитических количеств п-толуолсульфокислоты нагревом в водоотделителе получают гидроксильное соединение формулы IIb12. Затем гидроксильная группа по известной методике может быть переведена в уходящую группу, например, обработкой хлоридом сульфокислоты, предпочтительно метансульфонилхлоридом, в сульфонат. В результате обработки азидом, предпочтительно азидом натрия, в полярном растворителе, как, например, ДМФ, соединения формулы IIb12 могут быть переведены в соответствующие азидосоединения формулы IIa12, которые, как указывалось выше, путем восстановления азидогруппы могут переводиться в соединения формулы I.

Соединения формулы V могут быть получены согласно схеме 1 также другим путем.

Соединение формулы III предпочтительно нагревают с N,N-диметилгидразином в атмосфере аргона, после чего проводят отгонку с помощью колонны Вигро. Полученное соединение формулы VII обрабатывают ДМП (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон), растворяют в безводном ТГФ, охлаждают до приблизительно -75°C и затем обрабатывают н-бутиллитием в гексане и бромацетальдегиддиметилацеталем.

Затем полученное соединение формулы VIII с помощью фосфатного буфера и дигидрата хлорида меди (II) в ТГФ переводят в соединение формулы V.

Согласно схеме 1 могут быть получены также соединения формулы IIb11. Эти соединения могут быть затем, как указано выше, переведены в соединения 10 формулы I. Целесообразно при этом работать следующим образом. Соединение формулы III, растворенное в безводном ТГФ, обрабатывают диизопропиламином и н-бутиллитием, после чего проводят обработку хлорацетоном, соответственно 3-хлор-2-бутанолом. Полученные соединения VI нагревают в водоотделителе в безводном толуоле с каталитическими количествами п-толуолсульфокислоты. Затем обрабатывают 1-амино-2-пропанолом до получения соединений формулы IIb11.

На схеме 2 представлено получение соединений формулы IIa22, где R¹-R⁷ имеют значения, указанные выше, а X обозначает -CH=CH-, R¹⁰ может представлять собой метильную либо трифторметильную группу.

Целесообразно работать следующим образом. Соединение формулы Ia подвергают обменной реакции в растворе, содержащем триэтиламин и этиловый эфир трифторуксусной кислоты в безводном растворителе, предпочтительно метаноле. После удаления растворителя остаток растворяют в диоксане и обрабатывают ДДБ (2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон). Затем защитную группу можно, как указано выше, отщеплять от аминогруппы.

Как уже отмечалось выше, соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Они могут связываться с серотонин-рецепторами и пригодны поэтому для лечения или предупреждения болезней или функциональных нарушений упомянутого выше типа, соответственно для изготовления соответствующих лекарственных средств.

Связывание предлагаемых по изобретению соединений формулы I с серотонин-рецепторами определяли с помощью стандартных методов *in vitro*. Препараты испытывали в указанных ниже тестах.

Метод I

а) Для связывания 5HT_{1A}-рецептора согласно тесту на связывание ³H-8-OH-DPAT по методу S.J. Peroutka, *Biol. Psychiatry* 20, 971-979 (1985).

б) Для связывания 5HT_{2C}-рецептора согласно тесту на связывание ³H-мезулергина по методу A. Pazos et al., *Eur. J. Pharmacol.* 106, 539-546, соответственно D. Hoyer, *Receptor Research* 8, 59-81 (1988).

в) Для связывания 5HT_{2A}-рецептора согласно тесту на связывание ³H-кетансерина по методу

J.E. Leysen, *Molecular Pharmacology* 21, 301-304 (1981).

В ходе экспериментов определяли значения IC₅₀ испытуемых веществ, т.е. определяли концентрацию в нМ, при которой вытеснялись 50% связанного с рецептором лиганда.

Определенная таким путем активность некоторых соединений согласно изобретению и активность некоторых сравнительных соединений представлена в табл. 1, где приняты следующие обозначения:

3 = (S)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

4 = (S)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

5 = (S)-2-(8-метокси-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламин;

7 = (S)-2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламин;

21 = (RS)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

22 = (RS)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

23 = 2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-этиламин;

28 = (R)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

30 = (R)-2-(8-метокси-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламин;

31 = (R)-2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламин;

32 = 2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламин;

34 = (RS)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

53 = (RS)-2-(6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

54 = (RS)-1-(8-метокси-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

55 = (RS)-2-(6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

59 = 2-(8-метокси-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламин;

64 = (RS)-1-(1,4-дигидро[1]бензотиопирано[4,3-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

67 = (RS)-2-(8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин;

69 = (2RS,4RS)-2-(4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламин.

Метод II

а) Для выявления сродства соединения с 5HT_{1A}-рецептором проводили опыты по вытеснению с помощью [3H]-5-HT (1 нМ) в качестве радиолиганда на рекомбинированных 5HT_{1A}-рецепторах человека, экспрессированных в клетках 3T3 мышей. При этом использовали мембраны, полученные из клеток 2·10⁵, а также различные концентрации соответствующего испытуемого соединения.

б) Для связывания 5HT_{2C}-рецептора согласно тесту на связывание [3H]-30 5-HT по методу S.J. Peroutka et al., *Brain Research* 584, 191-196 (1992).

в) Для связывания 5HT_{2A}-рецептора согласно тесту на связывание [3H]-DOB по методу T. Branchek et al., *Molecular Pharmacology* 38, 604-609 (1990).

Ниже указаны значения p_{ki} ($p_{ki} = \log_{10} K_i$) испытуемых веществ. Значение K_i расшифровывается по следующей формуле:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}},$$

где значения IC_{50} соответствуют концентрациям испытуемых соединений в нМ, при которых вытесняются 50% связанного с рецептором лиганда. $[L]$ обозначает концентрацию лиганда, а значение K_D представляет собой константу диссоциации лиганда.

Определенная таким путем активность некоторых соединений по изобретению представлена в табл. 2, где приняты следующие обозначения:

1 = фумарат (S)-2-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1);

2 = фумарат (8)-2-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1);

8 = (S)-2-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1);

9 = фумарат (S)-2-(7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1);

12 = фумарат (S)-2-(7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

14 = фумарат (S)-2-(7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

17 = фумарат (S)-2-(7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

25 = фумарат (S)-2-(6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

26 = фумарат (S)-2-(6-хлор-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

37 = фумарат (RS)-2-(5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5);

44 = фумарат (S)-1-метил-2-(7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1-ил)-этиламина (1:1);

50 = фумарат (RS)-2-(5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5).

Эрекция полового члена (у крыс)

В ходе экспериментов было установлено, что эрекция полового члена зависит от стимуляции 5HT_{2C}-рецептора (ср. Berendsen & Broekkamp, Eur. Journ. Pharmacol. 135, 179-184 (1987)).

В течение 45 мин после введения подопытным животным испытуемого вещества определяли число эрекций полового члена. ED₅₀ обозначает дозу, вызывающую 50% таких эрекций (табл. 3).

Соединения формулы I и фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот соединений формулы I могут находить применение в качестве лекарственных средств, например, в виде фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут вводиться орально, например, в виде таблеток, покрытых лаком таблеток, драже, мягкожелатиновых и твердожелатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Введение, однако, может проводиться также ректально, например, в виде суппозиториев, парэнтерально,

например, в виде растворов для инъекций, или же через нос.

Для изготовления фармацевтических препаратов в соединения формулы I и фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот соединений формулы I могут добавляться инертные в фармацевтическом отношении, неорганические или органические наполнители. В качестве таковых для таблеток, покрытых лаком таблеток, драже и твердожелатиновых капсул используют, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.п. В качестве наполнителей для мягкожелатиновых капсул пригодны, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п. Однако в зависимости от тех или иных свойств активного вещества для мягкожелатиновых капсул вообще может не потребоваться никаких наполнителей. Для изготовления растворов и сиропов в качестве наполнителей пригодны, например, вода, полиолы, глицерин, растительное масло и т.п. В качестве наполнителей для суппозиториев пригодны, например, природные или отвержденные масла, воск, жиры, полужидкие либо жидкие полиолы и т.п.

Фармацевтические препараты могут содержать, кроме того, также консерванты, вещества, способствующие растворимости, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, вещества, улучшающие вкус, красители, ароматизирующие вещества, соли для изменения осмотического давления, буферы, оболочки или антиокислители. Они могут содержать также другие терапевтически ценные вещества.

Лекарственные средства, содержащие соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую аддитивную соль кислоты и терапевтически инертный наполнитель, также являются предметом настоящего изобретения, также как и способ их изготовления, отличающийся тем, что одно или несколько соединений формулы I и/или фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот вместе с одним или несколькими терапевтически инертными наполнителями преобразуют в галеновую форму.

Согласно изобретению, соединения общей формулы I, а также их фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот могут применяться для лечения или предупреждения расстройств центральной нервной системы, как депрессии, биполярные нарушения, состояние страха, нарушения сна и расстройства в сексуальной сфере, психозы, шизофрения, мигрени и другие болезненные состояния, связанные с головными болями и болями другого типа, расстройства, связанные с личными переживаниями или навязчивыми идеями, социальная фобия или приступы паники, психические органические расстройства, нарушения психики в детском возрасте, агрессивность, нарушения памяти, связанные с возрастом, нарушения отношений с окружающими, болезненная страсть, ожирение, булимия и т.п.; нарушений функций нервной системы, вызванных травмами, кровоизлияние в мозг, нервно-дегенеративные заболевания и т.д.; нарушений в сердечно-сосудистой системе, как высокое кровяное давление, тромбоз, инсульт и т.д.; желудочно-кишечных расстройств,

как дисфункция моторики желудочно-кишечного тракта, и для изготовления соответствующих лекарственных средств. Дозировку можно варьировать в широких пределах, с учетом, естественно, в каждом отдельном случае индивидуальных особенностей. При оральном введении дозу назначают в пределах от 0,01 мг (на одну дозу) до 500 мг (суточная доза) соединения общей формулы I или соответствующего количества его фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты, причем верхняя граница, если это окажется целесообразным, также может превышать.

Ниже настоящее изобретение поясняется более подробно на примерах, которые никоим образом не ограничивают его объем. Все температуры указаны в градусах Цельсия.

Пример 1

а) Раствор 18,9 г (108 ммоль) 3,3,6-триметил-1-инданона, 22,4 мл (0,26 моля) 3-бутен-2-ола и 300 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл 2,2-диметоксипропана в течение 64 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 6:1). Наряду с 4,5 г эдукта получали 12,7 г (51%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3,3,6-триметил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 12,7 г (55,6 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3,3,6-триметил-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 40 мл безводного метанола при перемешивании в течение 60 мин пропускали поток озона (2,5 г озона/час). Затем в раствор в течение 5 мин пропускали кислород и в течение 10 мин аргон. После добавки 6,12 мл (83,4 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 150 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали добавками с помощью шпателя гидрокарбоната натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном соответственно порциями по 150 мл. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 11,3 г (94%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-3,3,6-триметил-1-инданона в виде масла, слегка окрашенного в желтый цвет.

в) Раствор 2,16 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-3,3,6-триметил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем кипятили еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Остывшую реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:2). В результате получали 1,5 г (59%) (R)-1-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

роиндено[1,2-5b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,5 г (5,87 ммоль) (R)-1-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,27 мл (23,5 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании по каплям добавляли 0,91 мл (11,7 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, промывали дважды насыщенным раствором гидрокарбоната натрия порциями по 70 мл и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество зеленого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,76 г (11,7 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 15 ч до 60°C. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали с помощью этилацетата соответственно порциями по 100 мл. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 1,13 г (68%) (S)-1-(2-азидопропил)-4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде красноватого масла.

д) 1,1 г (3,92 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 110 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и раствор отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 455 мг (3,92 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 805 мг (77%) фумарата (S)-2-(4,4,7-триметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 196°.

Пример 2

а) Раствор 12,1 г (63,7 ммоль) 6-метокси-3,3-диметил-1-инданона, 11,1 мл (0,13 моля) 3-бутен-2-ола и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана кипятили в течение 67 ч с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). Наряду с 4,64 г эдукта получали 5,86 г (38%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70°C раствор 5,86 г (24 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в 100 мл безводного дихлор-

метана и 20 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (3 г озона/час). Затем в раствор в течение 5 мин пропускали кислород и в течение 10 мин аргон. После добавки 2,64 мл (36 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 60 мл дихлорметана и после добавки 10 мл воды и 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали добавками с помощью шпателя гидрокарбоната натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью дихлорметана соответственно порциями по 150 мл. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 4,94 г (89%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в виде масла желтоватого цвета.

в) Раствор 4,94 г (21,3 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона и 220 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 6,39 г (85,2 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 40 мл безводного толуола. Затем кипятили еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 40 мл. Остывшую реакцию смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 3,42 г (60%) (R)-1-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 3,42 г (12,7 ммоль) (R)-1-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 7,3 мл (50,8 ммоль) триэтиламина в 70 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 2,0 мл (25,4 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакцию смесь разбавляли 170 мл дихлорметана, дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия соответственно порциями по 90 мл и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 70 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,35 г (20,4 ммоль) азидата натрия и нагревали реакцию смесь при перемешивании в течение 20 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, после чего сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате

получали 1,89 г (50%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтого масла.

д) 1,89 г (6,38 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали с помощью окиси платины в течение 2 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель удаляли в вакууме.

Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 740 мг (6,38 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. В течение 15 ч перемешивали при комнатной температуре и затем отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,46 г (60%) фумарата (S)-2-(7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с Т.пл. 181°.

Пример 3

а) Раствор 9,3 г (57,3 ммоль) 6-метокси-1-инданона, 11,8 мл (0,14 моль) 3-бутен-2-ола и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл 2,2-диметоксипропана в течение 64 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 9,2 г (74%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70°C раствор 15,2 г (70,3 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-1-инданона в 250 мл безводного дихлорметана и 50 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 80 мин поток озона (3 г озона/час). Затем в раствор пропускали в течение 5 мин кислород и в течение 10 мин аргон. После добавки 7,75 мл (105 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 250 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После этого реакцию смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 100 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном соответственно порциями по 150 мл. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизовали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 12 г (83%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с Т.пл. 59°.

в) Раствор 2 г (9,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,94 г (39,2 ммоль) (P)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем кипятили еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокраща-

ли до 20 мл. Остывшую реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,5 г (63%) (R)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде твердого вещества с Т.пл. 75°.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,5 г (6,2 ммоль) (R)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,45 мл (24,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,96 мл (12,3 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия соответственно порциями по 70 мл и соединенные водные фазы экстрагировали один раз 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 60 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,77 г (11,8 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали с помощью диэтилового эфира соответственно порциями по 140 мл. Соединенные органические фазы промывали по одному разу 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,0 г (60%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 1 г (3,7 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали с помощью 100 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель удаляли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 240 мг (2,07 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 870 мг (77%) фумарата (S)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с Т.пл. 206°C.

Пример 4

а) Раствор 20,2 г (0,12 моля) 6-хлор-1-инданона, 25 мл (0,29 моля) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 25 мл 2,2-диметоксипропана и 200 мл безводного толуола кипятили в течение 16 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 10,3 г (39%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-хлор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 10,3 г (46,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-хлор-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 100 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 45 мин поток озона (3 г озона/час). Затем в раствор пропускали в течение 5 мин кислород и в течение 10 мин аргон. После добавки 5,13 мл (70 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 60 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и нейтрализовали при перемешивании, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали с помощью дихлорметана соответственно порциями по 150 мл. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана. В результате получали 8,29 г (85%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-хлор-1-инданона в виде белого твердого вещества с Т.пл. 80°C.

в) Раствор 2,5 г (12,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-хлор-1-инданона и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 120 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,6 г (47,9 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем кипятили еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,42 г (81%) (R)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали при проведении последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,42 г (9,8 ммоль) (R)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 5,48 мл (39,1 ммоль) триэтиламина в 70 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,53 мл (19,54 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы экстрагировали один раз с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,27 г (19,54 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали с помощью диэтилового эфира соответственно порциями по 140 мл и один раз 70 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному ра-

зу 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,5 г (56%) (S)-1-(2-азидо-пропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла.

д) 1,5 г (5,5 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали с помощью 150 мг окиси платины в течение 14 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и удаляли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 306 г (2,64 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,12 г (67%) фумарата (S)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 197°.

Пример 5

а) Раствор 2 г (9,2 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-7-метокси-1-тетралона и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор из 2,78 г (37 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем кипятили еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,25 г (94%) (R)-1-(4,5-дигидро-8-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) В охлажденный до 0° раствор 2,25 г (9 ммоль) (R)-1-(4,5-дигидро-8-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)-пропан-2-ил и 5 мл (36 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,4 мл (18 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 300 мл диэтилового эфира, дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия соответственно порциями по 100 мл и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 100 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,17 г (18 ммоль) азидата натрия и при перемешивании реакционную смесь нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное

коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,78 г (71%) (S)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-8-метокси-1Н-бенз[г]индола в виде бесцветного масла.

в) 2,78 г (9,8 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-8-метокси-1Н-бенз[г]индола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 280 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель удаляли в вакууме. 700 мг (2,7 ммоль) полученного бесцветного масла растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 317 мг (2,7 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 820 мг (81%) фумарата (S)-2-(4,5-дигидро-8-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 193°.

Пример 6

а) Раствор 19,7 г (0,13 моля) 6-фтор-1-инданона, 27,0 мл (0,31 моля) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл 2,2-диметоксипропана в течение 67 ч кипятили с обратным холодильником в заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм) водоотделителе. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 18,9 г (71%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фтор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 18,9 г (92,5 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фтор-1-инданона в 300 мл безводного дихлорметана и 60 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 100 мин поток озона (3 г озона/час). Затем в раствор в течение 5 мин пропускали кислород и в течение 10 мин аргон. После добавки 10,2 мл (140 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 300 мл дихлорметана и после добавки 43 мл воды и 43 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя на кончике шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизировали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 16,5 г (92%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фтор-1-инданона в виде твердого белого вещества с т.пл. 62°.

в) Раствор 1,92 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фтор-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя со-

кращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,73 г (75%) (R)-1-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое без дополнительной очистки использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,73 г (7,5 ммоль) (R)-1-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,2 мл (29,9 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,17 мл (15,0 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 973 мг (15 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 50°. После охлаждения раствор выливали в 110 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 110 мл диэтилового эфира и один раз 60 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 80 мл воды и 80 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 750 мг (39%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 750 мг (2,9 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 75 мг окиси платины в течение 15 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 370 мг (1,46 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл этанола. Затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 460 мг (54%) фумарата (S)-2-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194°.

Пример 7

а) Раствор 1,5 г (5,9 ммоль) (S)-2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина, 0,74 г (7,3 ммоль) триэтиламина и 1,04 г (7,3 ммоль) этилового эфира трифторуксусной кислоты в 100 мл безводного метанола перемешивали в течение 27 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителя в вакууме остаток растворяли в 100 мл безводного диоксана, добавляли 1,56 г (6,9 ммоль) ДДБ и кипятили в течение

1,5 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/ацетон 4:1). В результате получали 1,2 г (59%) (S)-N-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтил]-трифтороацетамида в виде твердого светло-коричневого вещества, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

б) Смесь из 1,2 г (3,4 ммоль) (S)-N-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтил]-трифтороацетамида, 1,2 г (21 ммоль) гидроокиси калия в 3 мл воды и 50 мл метанола кипятили в течение 3 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл 1N натрового щелочка, дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл диэтилового эфира и один раз 100 мл этилацетата, соединенные органические фазы один раз промывали 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили над сульфатом магния. После концентрации в вакууме остаток растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 398 мг (3,4 ммоль) фумаровой кислоты в 30 мл метанола. Затем перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 780 мг (73%) фумарата (S)-2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 208°.

Пример 8

а) Раствор 9,1 г (48,3 ммоль) 6-этил-3,3-диметил-1-инданона, 9,98 мл (0,12 моля) 3-бутен-2-ола и 250 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл 2,2-диметоксипропана в течение 88 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 6:1). В результате наряду с 2,0 г эдукта получали 8,2 г (70%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этил-3,3-диметил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 8,2 г (33,8 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этил-3,3-диметил-1-инданона в 120 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 3,72 мл (50,7 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя на кончике шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 7,55 г (97%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этил-3,3-диметил-1-инданона в виде желтоватого масла.

в) Раствор 2,3 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этил-3,3-диметил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 40 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя снижался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 3:2). В результате получали 2,45 г (91%) (R)-1-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде красного масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,4 г (8,91 ммоль) (R)-1-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,97 мл (35,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,39 мл (17,9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, промывали дважды соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы экстрагировали один раз с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,16 г (17,8 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 1,44 г (55%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла красного цвета.

д) 1,44 г (4,89 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 140 мг окиси платины в течение 1,5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и раствор отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 120 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 568 мг (4,89 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,04 г (55%) фумарата (S)-2-(7-этил-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 178°.

Пример 9

а) Раствор 10,0 г (56,1 ммоль) 6-фтор-3,3-диметил-1-инданона, 11,1 мл (0,13 моль) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл

2,2-диметоксипропана в течение 96 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молярным ситом (0,4 мм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 8:1). В результате наряду с 11,9 г эдукта получали 3,38 г (26%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фтор-3,3-диметил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 3,38 г (14,6 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фтор-3,3-диметил-1-инданона в 75 мл безводного дихлорметана и 15 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 30 мин поток озона (1,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 1,6 мл (21,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 40 мл дихлорметана и после добавки 5 мл воды и 5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 90 мл воды и нейтрализовали при перемешивании, добавляя с помощью шпателя гидроксид натрия. Далее добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 3,04 г (95%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фтор-3,3-диметил-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 3,04 г (13,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фтор-3,3-диметил-1-инданона и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 4,14 г (55,2 ммоль) (P)-1-амино-2-пропанола в 40 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,0 г (56%) (R)-1-(7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,0 г (8,15 ммоль) (R)-1-(7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,52 мл (32,6 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,27 мл (16,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 60 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,07 г (16,3 ммоль) азида натрия и реакцион-

ную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 300 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 70 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (толуол). В результате получали 1,22 г (54%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтого масла.

д) 1,22 г (4,29 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 120 мг окиси платины в течение 2 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 150 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 498 мг (4,29 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем продолжали перемешивать в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,12 г (70%) фумарата (S)-2-(7-фтор-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метил-этиламина (1:1) с т.пл. 211°.

Пример 10

а) Раствор 14,2 г (97,3 ммоль) 6-метил-1-инданона, 20,1 мл (0,23 моля) 3-бутен-2-ола и 140 мг п-толуолсульфокислоты в 140 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 69 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 16,3 г (83%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 16,3 г (81,4 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метил-1-инданона в 300 мл безводного дихлорметана и 60 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 80 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 8,95 мл (122 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 300 мл дихлорметана и после добавки 40 мл воды и 40 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 12,7 г (82%) (RS)-2-(2-оксо-

этил)-6-метил-1-инданона в виде желтого твердого вещества с т.пл. 53-54°.

в) Раствор 2,82 г (15 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метил-1-инданона и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 4,51 г (60 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,7 г (79%) (P)-1-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричнево-зеленого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,7 г (11,9 ммоль) (P)-1-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 6,7 мл (47,6 ммоль) триэтиламина в 75 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,8 мл (23,8 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 90 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 90 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 70 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,55 г (23,8 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 150 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 120 мл воды и 120 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,5 г (50%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтоватого масла.

д) 1,5 г (5,94 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 150 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем катализатор отфильтровывали, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 150 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 345 мг (2,97 ммоль) фумаровой кислоты в 25 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,1 г (65%) фумарата (S)-2-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194°.

Пример 11

а) Раствор 10,0 г (47,4 ммоль) 6-бром-1-инданона, 9,79 мл (0,11 моля) 3-бутен-2-ола и

100 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл 2,2-диметоксипропана в течение 71 ч нагревали с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 1:1). В результате наряду с 3,07 г эдукта получали 9,86 г (78%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-бром-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 9,86 г (37,2 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-бром-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 60 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,09 мл (55,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 150 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из этилацетата/гексана. В результате получали 7,5 г (80%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-бром-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с т.пл. 84° .

в) Раствор 2,0 г (7,9 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-бром-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,37 г (31,6 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 10 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 4:1). В результате получали 1,19 г (52%) (R)-1-(7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,19 г (4,07 ммоль) (P)-1-(7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,27 мл (16,3 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,63 мл (8,14 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы экстрагировали один раз 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло зеленого цвета растворяли в 40 мл безводного диметил-

формамида, обрабатывали 0,53 г (8,14 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60° . После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и экстрагировали дважды соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,95 г (74%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 0,95 г (2,99 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 95 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Смесь продуктов разделяли на силикагеле (метанол/дихлорметан 5:95). Полученное бесцветное масло (507 мг) растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 101 мг (0,87 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 503 мг (50%) фумарата (S)-2-(7-бром-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 197° .

Пример 12

а) Раствор 22,0 г (101 ммоль) 6-метокси-3,3-диэтил-1-инданона, 20,8 мл (0,24 моля) 3-бутен-2-ола и 220 мг п-толуолсульфокислоты в 220 мл 2,2-диметоксипропана в течение 87 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 6:1). В результате наряду с 15,7 г эдукта получали 4,1 г (15%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-3,3-диэтил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 4,1 г (15,2 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-3,3-диэтил-1-инданона в 60 мл безводного дихлорметана и 15 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 25 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 1,66 мл (22,6 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл дихлорметана и после добавки 8 мл воды и 8 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 70 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и кон-

центрировали в вакууме. В результате получали 3,9 г (99%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-3,3-диэтил-1-инданона в виде желтоватого масла.

в) Раствор 3,9 г (15 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-3,3-диэтил-1-инданона и 120 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор из 4,5 г (60 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 30 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакцию смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:1). В результате получали 2,73 г (61%) (R)-1-(7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла красно-коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,73 г (9,12 ммоль) (R)-1-(7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 5,08 мл (36,5 ммоль) триэтиламина в 70 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,42 мл (18,2 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакцию смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,18 г (18,2 ммоль) азидата натрия и реакцию смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 80 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 80 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 2,33 г (79%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтого масла.

д) 2,25 г (6,94 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 225 мг окиси платины в течение 2 ч. Затем катализатор отфильтровывали, промывали этанолом, и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании 406 мг (3,5 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,93 г (78%) фумарата (S)-2-(7-метокси-4,4-диэтил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 189°.

Пример 13

а) Раствор 20,0 г (133 ммоль) 5-фтор-1-инданона, 27,5 мл (0,32 ммоль) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл 2,2-диметоксипропана в течение 63 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 18,6 г (68%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-фтор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 18,5 г (90,6 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-фтор-1-инданона в 300 мл безводного дихлорметана и 50 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 85 мин поток озона (3,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 9,9 мл (135 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 220 мл дихлорметана и после добавки 40 мл воды и 40 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 4,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 170 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 110 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 170 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали желтое масло, которое кристаллизовали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 13,6 г (78%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-фтор-1-инданона в виде твердого желтоватого вещества с т.пл. 56°.

в) Раствор 2,88 г (15 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-фтор-1-инданона и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор по каплям добавляли в течение 5 мин раствор 4,51 г (60 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакцию смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,75 г (79%) (R)-1-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,75 г (11,9 ммоль) (R)-1-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 6,7 мл (47,6 ммоль) триэтиламина в 70 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,8 мл (23,8 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакцию смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 90 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 90 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом

магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 60 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,55 г (12,5 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 80 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,23 г (40%) (S)-1-(2-азидопропил)-6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтоватого масла.

д) 1,23 г (4,80 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 125 мг окиси платины в течение 6 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 130 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 279 мг (2,40 15 ммоль) фумаровой кислоты в 25 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,0 г (72%) фумарата (S)-2-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 200°.

Пример 14

а) Раствор 13,2 г (63,4 ммоль) 6-фенил-1-инданона, 11 мл (0,13 моля) 3-бутен-2-ола и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана в течение 48 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 12,0 г (72%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фенил-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества, которое без дополнительной перекристаллизации использовали в последующей реакции.

б) Через охлажденный до -70° раствор 12,0 г (45,8 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-фенил-1-инданона в 180 мл безводного дихлорметана и 40 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 75 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 5,04 мл (68,7 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 120 мл дихлорметана и после добавки 30 мл воды и 30 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После этого смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлор-

метана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 11,2 г (97%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фенил-1-инданона в виде желтоватого масла.

в) Раствор 2,5 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фенил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,5 г (52%) (R)-1-(7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,5 г (5,2 ммоль) (R)-1-(7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3 мл (20,8 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,82 мл (10,4 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы экстрагировали один раз с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество зеленого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,53 г (8,2 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 80 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,64 г (39%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла коричневого цвета.

д) 0,64 г (2,04 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 65 мг окиси платины в течение 2 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное твердое вещество зеленоватого цвета растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 118 мг (1,02 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали бежевые кристаллы. В результате получали 0,37 г (53%) фумарата (S)-

2-(7-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 202-204°.

Пример 15

а) Раствор 16 г (108 ммоль) 6-гидрокси-1-инданона, 22,3 мл (0,26 моля) 3-бутен-2-ола и 160 мг *p*-толуолсульфокислоты в 170 мл 2,2-диметокси-пропана в течение 38 ч нагревали с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате наряду с 7,5 г эдукта получали 6,21 г (28%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-гидрокси-1-инданона в виде желтого масла.

б) Раствор 5,0 г (24,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-гидрокси-1-инданона, 4,1 мл (54,4 ммоль) этилбромид, 6,83 г (49,4 ммоль) карбоната калия и 10 мл *N,N*-диметилформамида в 70 мл ацетона нагревали в течение 35 ч до 35°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. В результате получали 5,6 г (98%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этокси-1-инданона в виде красно-коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

в) Через охлажденный до -70° раствор 5,6 г (24,3 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этокси-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 90 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2,72 мл (37,1 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 170 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 3,4 г (64%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этокси-1-инданона в виде масла красно-коричневого цвета.

г) Раствор 1,6 г (7,33 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этокси-1-инданона и 70 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,2 г (29,3 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 4:1). В результате получали 1,03 г (52%) (RS)-1-(7-

этокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

д) В охлажденный до 0° раствор 1,03 г (3,8 ммоль) (RS)-1-(7-этокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,1 мл (15,2 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,59 мл (7,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,6 г (9,2 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 20 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:10). В результате получали 948 мг (72%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-этокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде желтоватого масла.

е) 0,94 г (3,32 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-этокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 80 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 94 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 198 мг (1,7 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 581 мг (56%) фумарата (RS)-2-(7-этокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 212-214°.

Пример 16

а) Раствор 4,74 г (21,6 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-гидрокси-1-инданона, 5,18 мл (47,6 ммоль) изобутилбромида и 5,98 г (43,3 ммоль) карбоната калия в 40 мл *N,N*-диметилформамида нагревали в течение 48 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 70 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. В результате получали 5,2 г (93%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-изобутоксигидрокси-1-инданона в виде коричневого масла, которое не-

посредственно использовали в последующей реакции.

б) Через охлажденный до -70° раствор 5,1 г (19,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-изобутоксид-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 90 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2,16 мл (29,4 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 170 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 2,3 г (48%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-изобутоксид-1-инданона в виде краснокоричневого масла.

в) Раствор 2,3 г (9,34 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-изобутоксид-1-инданона и 70 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,93 г (37,3 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:4).

В результате получали 1,52 г (57%) (RS)-1-(7-изобутоксид-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,5 г (5,26 ммоль) (RS)-1-(7-изобутоксид-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,93 мл (21,0 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,81 мл (10,5 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,68 г (10,5 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60° . После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и кон-

центрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:4). В результате получали 0,43 г (26%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изобутоксид-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде масла слегка желтоватого цвета.

д) 0,43 г (1,38 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изобутоксид-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 50 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 80 мг (0,69 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,25 мг (53%) фумарата (RS)-2-(7-изобутоксид-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 178° .

Пример 17

а) Раствор 11,8 г (73,7 ммоль) 6-этил-1-инданона, 15,4 мл (0,18 моль) 3-бутен-2-ола и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана в течение 46 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 7,92 г (50%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этил-1-инданона в виде коричневого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 7,92 г (37,0 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-этил-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 3,36 мл (45,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 150 мл дихлорметана и после добавки 30 мл воды и 30 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 6,94 г (93%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этил-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 2,02 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-этил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокра-

щался до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1).

В результате получали 1,7 г (71%) (R)-1-(7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,7 г (7,04 ммоль) (R)-1-(7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,9 мл (28,2 ммоль) триэтиламина в 55 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,1 мл (14,1 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,84 г (12,8 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения смесь выливали в 120 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 120 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,74 г (40%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтого масла.

д) 0,74 г (2,7 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 80 мг окиси платины в течение 15 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 345 мг (2,97 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,45 г (56%) фумарата (S)-2-(7-этил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 189-190°.

Пример 18

а) Раствор 8 г (42 ммоль) 6-метоксикарбонил-1-инданона, 8 мл (0,1 моль) 3-бутен-2-ола и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 80 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 28 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 3:1). В результате наряду с 1,3 г эдукта получали 8,5 г (83%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метоксикарбонил-1-инданона в виде масла желтого цвета.

б) Через охлажденный до -70° раствор 10,5 г (42,9 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метоксикарбонил-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана при перемешивании пропускали в течение 45 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,74 мл (64,4 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир). Путем перекристаллизации полученного твердого вещества получали 4,5 г (45%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метоксикарбонил-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с т.пл. 92°.

в) Раствор 2,32 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метоксикарбонил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор из 3 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,2 г (81%) (RS)-1-(7-метоксикарбонил-1,4-30дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,2 г (8,1 ммоль) (RS)-1-(7-метоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,55 мл (32,4 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,26 мл (16,2 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,05 г (16,2 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы по одному разу промывали соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 950 мг (40%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла коричневатого цвета.

д) 0,95 г (3,2 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 70 мл безводного метанола,

гидрировали в присутствии 95 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали метанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 110 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 186 мг (1,6 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 770 мг (73%) фумарата (RS)-2-(7-метоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 199-200°.

Пример 19

а) В охлажденный до 0° раствор 3,55 г (10,7 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-мезилоксикарбонил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в 90 мл безводного диэтилового эфира и 90 мл безводного тетрагидрофурана в течение 5 мин добавляли по каплям 5,87 мл (11,7 ммоль) 2М раствора фениллития. Через 15 мин при той же температуре повторно добавляли по каплям 5,87 мл раствора фениллития и перемешивали еще в течение 5 мин, после чего реакционную смесь обрабатывали 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 25 мл воды. Затем один раз экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, водную фазу слегка подкисляли 1Н соляной кислотой и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы один раз промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 2,7 г (99%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-гидрокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде коричневого масла.

б) В раствор 1,05 г (4,13 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-гидрокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола и 0,6 мл (7,4 ммоль) пиридина в 30 мл дихлорметана при перемешивании добавляли 0,7 мл (7,4 ммоль) ацетангидрида и продолжали перемешивать еще в течение 16 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали 50 мл дихлорметана и 40 мл воды, отделяли органическую фазу и промывали ее один раз 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия. После сушки над сульфатом магния концентрировали в вакууме, и сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:2). В результате получали 0,9 г (85%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-ацетокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла слегка оранжевого цвета.

в) 0,84 г (2,84 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-ацетокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 85 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 178 мг (1,54 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 400 мг (43%) фумарата (RS)-2-(7-

ацетокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 187-188°.

Пример 20

а) Раствор 1,88 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор из 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 0,99 г (44%) (RS)-1-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]-пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 0,98 г (4,3 ммоль) (RS)-1-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,4 мл (17,2 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,67 мл (8,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,56 г (8,6 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 737 мг (68%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 0,73 г (2,89 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 75 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 168 мг (1,45 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получили 596 мг (73%) фумарата (RS)-2-(7-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194°.

Пример 21

а) Раствор 2,08 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксиэтил)-6-хлор-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 30 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 3:7). В результате получали 1,52 г (61%) (RS)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,52 г (6,1 ммоль) (RS)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,4 мл (24,5 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,95 мл (12,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 280 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 718 мг (11,0 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира и один раз 140 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,0 г (60%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде масла.

в) 1,0 г (3,7 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 100 мг окиси платины в течение 17 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 75 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 195 мг (1,68 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 945 мг (85%) фумарата (RS)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 206°.

Пример 22

а) Раствор 2 г (9,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 2,94 г (39,2 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,7 г (71%) (RS)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде твердого вещества с т.пл. 76°.

б) В охлажденный до 0° раствор 1 г (4,1 ммоль) (RS)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,3 мл (16,4 ммоль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,64 мл (8,2 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,53 г (8,2 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 750 мг (68%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 1 г (3,7 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 100 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 216 мг (1,8 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем продолжали перемешивать в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 882 мг (79%) фумарата (RS)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 203°.

Пример 23

а) Раствор 20,0 г (0,12 моля) 6-метокси-1-инданона, 31,3 мл (0,36 моля) 3-бутен-2-ола,

53,5 мл (0,43 моля) 2,2-диметоксипропана и 200 мл п-толуолсульфокислоты в 200 мл толуола нагревали до кипения. Образующуюся смесь метанол/ацетон упаривали и реакционный раствор кипятили в течение ночи с обратным холодильником. После охлаждения раствор промывали 500 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью 50 мл этилацетата, соединяли с органической фазой, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. После очистки на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1) получали 13,6 г (55%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-1-инданона в виде светло-желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 13,6 г (62 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-метокси-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 400 мл безводного метанола при перемешивании пропустили в течение 60 мин озон (3 г озона/час). Затем раствор продували кислородом, после чего в холодный раствор добавляли 6,4 мл (87 ммоль) диметилсульфида. В течение ночи температура раствора достигала комнатной, и затем раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 1600 мл дихлорметана, раствор обрабатывали 600 г силикагеля и 100 мл 10%-ного раствора щавелевой кислоты и перемешивали в течение ночи. Затем фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате получали 6,5 г (51%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 4,5 г (22 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона и 2,3 г (22 ммоль) N-ацетилэтилендиамина в 100 мл толуола кипятили в течение 10 мин с обратным холодильником. Реакционную смесь упаривали в вакууме, растворяли в дихлорметане, сушили с помощью сульфата магния и повторно упаривали. После очистки на силикагеле (этилацетат) получали 0,9 г (15%) N-[2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-этил]-ацетамида в виде твердого вещества желтоватого цвета.

г) 2,4 г (8,9 ммоль) N-[2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 48 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 2,5 г гидроокиси калия в течение 17 ч до 140° . Затем охлаждали и обрабатывали 250 мл полунасыщенного раствора хлорида натрия. После этого трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Коричневое масло растворяли в 30 мл метанола и обрабатывали 1,0 г (8,6 ммоль) фумаровой кислоты, что сопровождалось выпадением светло-коричневых кристаллов. Эти кристаллы растворяли в 120 мл теплого метанола. После охлаждения до комнатной температуры продукт кристаллизовали медленной добавкой 120 мл диэтилового эфира. В результате получали 2,0 г (66%) фумарата 2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. $177-180^{\circ}$.

Пример 24

а) Раствор 2,0 г (10,4 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-фтор-1-инданона и 85 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение

5 мин по каплям добавляли раствор 3,12 г (41,6 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем реакорителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,66 г (69%) (RS)-1-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,66 г (7,17 ммоль) (RS)-1-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,98 мл (28,7 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,12 мл (14,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 70 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,82 г (12,5 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60° . После охлаждения раствор выливали в 80 мл воды и 5 трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,45 г (24%) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде желтого масла.

в) 0,44 г (1,71 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 45 мг окиси платины в течение 5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 40 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 100 мг (0,86 ммоль) фумаровой кислоты в 7 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,39 г (80%) фумарата (RS)-2-(6-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 202° .

Пример 25

а) Раствор 10,6 г (63,3 ммоль) 5,6-дифтор-1-инданона, 13,1 мл (0,15 моля) 3-бутен-2-ола и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана в течение 64 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хрома-

тографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 2:1). В результате наряду с 3,6 г эдукта получали 5,32 г (38%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-дифтор-1-инданона в виде коричневого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 5,3 г (23,8 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-дифтор-1-инданона в 125 мл безводного дихлорметана и 25 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор в течение 5 мин продували кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2,64 мл (36 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 60 мл дихлорметана и после добавки 10 мл воды и 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 80 мл воды и нейтрализовали при перемешивании, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 40 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Таким путем получали желтое масло, которое кристаллизовали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 3,82 г (76%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-дифтор-1-инданона в виде белого твердого вещества с т.пл. $78-81^{\circ}$.

в) Раствор 2,1 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-дифтор-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,13 г (45%) (R)-1-(6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде твердого вещества коричневого цвета, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,13 г (4,5 ммоль) (R)-1-(6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,48 мл (18 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,7 мл (9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 2 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 70 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы экстрагировали один раз с помощью 60 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,58 г (8,98 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60° . После охлаждения рас-

твор выливали в 70 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 70 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 0,97 г (79%) (S)-1-(2-азидопропил)-6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 0,97 г (3,5 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 100 мг окиси платины в течение 18 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в 75 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 406 мг (3,5 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,78 г (61%) фумарата (S)-2-(6,7-дифтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. $215-217^{\circ}$.

Пример 26

а) Раствор 14,5 г (64,5 ммоль) 5-хлор-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона, 13,3 мл (0,15 моля) 3-бутен-2-ола и 300 мг п-толуолсульфокислоты в 150 мл 2,2-диметоксипропана в течение 71 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 6:1). В результате наряду с 2,25 г эдукта получали 11,9 г (66%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-хлор-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с т.пл. 86° .

б) Через охлажденный до -70° раствор 11,9 г (42,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-хлор-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в 160 мл безводного дихлорметана и 40 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 50 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,7 мл (64 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 120 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное масло кристаллизовали из гексана/этилацетата. В результате получали 10,3 г (90%) (RS)-2-(2-оксоэ-

ил)-5-хлор-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с т.пл. 102-103°.

в) Раствор 6,67 г (25 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-хлор-6-метокси-3,3-диметил-1-инданона и 150 мг п-толуолсульфокислоты в 200 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 7,51 г (0,1 моля) (R)-1-амино-2-пропанола в 40 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 40 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:1). В результате получали 7,0 г (92%) (R)-1-(6-хлор-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,84 г (6,0 ммоль) (R)-1-(6-хлор-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,35 мл (24 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,93 мл (12 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 90 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло зеленого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,78 г (12 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 3:1). В результате получали 1,58 г (80%) (S)-1-(2-азидопропил)-6-хлор-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде красного масла.

д) 1,56 г (4,72 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-6-хлор-7-метокси-4,4-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 160 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло желтоватого цвета растворяли в 125 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 548 мг (4,72 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали желтоватые кристаллы. В результате получали 1,57 г (80%) фумарата (S)-2-(6-хлор-7-метокси-4,4-

диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 186-188°.

Пример 27

а) Раствор 1,92 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-фтор-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (S)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,51 г (65%) (S)-1-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,51 г (6,5 ммоль) (S)-1-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,64 мл (26,1 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,51 мл (13,1 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 711 мг (10,9 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 50°. После охлаждения раствор выливали в 110 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 110 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 90 мл воды и 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 631 мг (38%) (R)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла.

в) 620 мг (2,4 ммоль) (R)-1-(2-азидопропил)-7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 62 мг окиси платины в течение 15 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 75 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 140 мг (1,2 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 4,5 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 409 мг (53%) фумарата (R)-2-(7-фтор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 174°.

Пример 28

а) Раствор 2 г (9,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,94 г (39,2 ммоль) (S)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,5 г (63%) (S)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)пропан-2-ола в виде твердого вещества с т.пл. 74°.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,5 г (6,2 ммоль) (S)-1-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)пропан-2-ола и 3,45 мл (24,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,96 мл (12,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 60 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,71 г (10,9 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,0 г (60%) (R)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 1 г (3,7 ммоль) (R)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 100 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 240 мг (2,07 ммоль) фумаровой кислоты, растворенной в 20 мл метанола. После этого перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 760 мг (68%) фумарата (R)-2-(7-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 207°.

Пример 29

а) Раствор 2,5 г (12,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-хлор-1-инданона и 100 мг п-толуолсуль-

фокислоты в 120 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,6 г (47,9 ммоль) (S)-1-амино-1-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,56 г (53%) (S)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,55 г (6,3 ммоль) (S)-1-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)пропан-2-ола и 3,5 мл (25,0 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,97 мл (12,5 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 815 мг (12,5 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 833 мг (49%) (R)-1-(2-азидопропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде масла.

в) 750 мг (2,8 ммоль) (R)-1-(2-азидопропил)-7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 75 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 154 мг (1,3 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 633 мг (76%) фумарата (R)-2-(7-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 195°.

Пример 30

а) Раствор 3 г (13,9 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-7-метокси-1-тетралона и 150 мг п-толуолсульфокислоты в 130 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в

течение 5 мин добавляли по каплям раствор 4,16 г (55,5 ммоль) (S)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 3,0 г (84%) (S)-1-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) В охлажденный до 0° раствор 3 г (11,7 ммоль) (S)-1-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-пропан-2-ола и 6,55 мл (46,7 ммоль) триэтиламина в 80 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,8 мл (23,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 300 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 100 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 100 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло растворяли в 70 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,52 г (23,3 ммоль) азид натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,9 г (58%) (R)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индола в виде желтоватого масла.

в) 1,9 г (6,4 ммоль) (R)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 190 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. В результате получали 1,64 г (95%) (R)-2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина в виде бесцветного масла, 440 мг (1,7 ммоль) которого растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 200 мг (1,7 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 450 мг (70%) фумарата (R)-2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 194°.

Пример 31

а) Раствор 1,2 г (4,7 ммоль) (R)-2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина, 0,52 г (5,1 ммоль) триэтиламина и 0,83 г (5,8 ммоль) этилового эфира трифторуксусной

кислоты в 50 мл безводного метанола перемешивали в течение 27 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителя в вакууме остаток растворяли в 70 мл безводного диоксана, добавляли 1,8 (7,9 ммоль) ДДБ и кипятили в течение 1,5 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/ацетон 4:1). В результате получали 0,97 г (59%) (R)-N-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтил]-трифторацетамида в виде светлокоричневого твердого вещества, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

б) Смесь 0,97 г (2,8 ммоль) (R)-N-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтил]-трифторацетамида, 1 г (17,8 ммоль) гидроокиси калия, 2 мл воды и 40 мл метанола кипятили в течение 15 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь выливали в 80 мл 1N едкого натра, дважды экстрагировали соответственно порциями по 80 мл диэтилового эфира и один раз 80 мл этилацетата, соединенные органические фазы один раз промывали 120 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили над сульфатом магния. После концентрации в вакууме остаток растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 322 мг (2,77 ммоль) фумаровой кислоты в 30 мл метанола. Затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 600 мг (69%) фумарата (R)-2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 209°.

Пример 32

а) 254 мг (1,0 ммоль) N-[2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида в атмосфере аргона растворяли в 10 мл диоксана, добавляли 238 мг (1,05 ммоль) ДДБ и нагревали в течение 1 ч с обратным холодильником. Выпавшие кристаллы удаляли путем фильтрации, фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на 50 г силикагеля с помощью метиленхлорида/ацетона в соотношении 9:1. В результате получали 211 мг (83%) R-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида в виде твердого вещества слегка желтоватого цвета. ТХ (силикагель): R_f=0,25 (метиленхлорид/ацетон 9:1).

б) 211 мг (0,83 ммоль) N-[2-(8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида в атмосфере аргона нагревали в 3 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 0,25 г (4,4 ммоль) гидроокиси калия в течение 9,5 ч до 140°. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в 20 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 2 мл метанола, после чего добавляли 70 мг (0,6 ммоль) фумаровой кислоты. После добавки 5 мл диэтилового эфира кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 8,5 мл метанола/ДМФ 16:1. В результате получали 142 мг (53%) фумарата 2-(8-метокси-

1Н-бенз[г]инаол-1-ил)-этиламина (1:1) в виде белых кристаллов с т.пл. 200-201°.

Пример 33

а) Раствор 20 г (104 ммоль) 5,6-диметокси-1-инданона, 21,5 мл (0,25 моля) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 21,5 мл 2,2-диметоксипропана и 200 мл безводного толуола в течение 24 ч кипятили с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 3:2). В результате получали 6,8 г (27%) (R)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-диметокси-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 6,8 г (27,6 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-диметокси-1-инданона в 100 мл безводного дихлорметана и 20 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 30 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор в течение 5 мин продували кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4 мл (54,3 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 250 мл дихлорметана и после добавки 10 мл воды и 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 70 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 120 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизовали из диэтилового эфира/гексана. В результате получали 4,7 г (73%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-диметокси-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества с т.пл. 122°.

в) Раствор 2 г (8,5 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-диметокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 2,56 г (34,2 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 0,91 г (40%) (RS)-1-(1,4-дигидро-6,7-диметоксииндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 0,91 г (3,3 ммоль) (RS)-1-(1,4-дигидро-6,7-диметоксииндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,86 мл (13,4 ммоль) триэтиламина в 25 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,52 мл (6,7 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 140 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные ор-

ганические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,43 г (6,7 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 15 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол/этилацетат 4:1). В результате получали 400 мг (40%) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-6,7-диметоксииндено[1,2-б]пиррола в виде масла, которое без дальнейшей очистки использовали в последующей реакции.

д) 0,4 г (1,3 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-6,7-диметоксииндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 20 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 40 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 25 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 62,2 мг (0,54 ммоль) фумаровой кислоты в 5 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 314 мг (71%) фумарата (RS)-2-(1,4-дигидро-6,7-диметоксииндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 203-205°.

Пример 34

а) Раствор 48 г (0,324 моля) 4-хроманона, 67 мл (0,78 моля) 3-бутен-2-ола и 500 мг п-толуолсульфокислоты в 67 мл 2,2-диметоксипропана и 500 мл безводного толуола кипятили в течение 46 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 24,7 г (38%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-хроманона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 24,6 г (0,12 моля) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-хроманона в 450 мл безводного дихлорметана и 150 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 2 ч поток озона (3,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 15 мин аргоном. После добавки 13,4 мл (0,18 моля) диметилсульфида перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 250 мл дихлорметана и после добавки 40 мл воды и 40 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 70 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 120 мл дихлорметана.

Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 22,7 г (99%) 2-(2-оксоэтил)-4-хроманона в виде желтого масла, которое без дальнейшей очистки использовали в последующей реакции.

в) Раствор 1,9 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-хроманона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,82 г (79%) (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензопирано[4,3-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,82 г (7,9 ммоль) (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензопирано[4,3-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,4 мл (31,7 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,23 мл (15,9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 280 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,03 г (15,9 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,44 г (71%) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-[1]бензопирано[4,3-*b*]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 1,44 г (5,7 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-[1]бензопирано[4,3-*b*]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 150 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 329 мг (2,83 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,42 г (88%) фумарата (RS)-1-(1,4-ди-

гидро-[1]бензопирано[4,3-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т. пл. 208-209°.

Пример 35

а) В охлажденный до -70° раствор 2,96 г (18,3 ммоль) 6-метокси-1-инданона в 300 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли по каплям свежеприготовленный из 3,12 мл (22 ммоль) диизопропиламина и 13,8 мл (22 ммоль) 1,6*N* н-бутиллития в гексане раствор литийдиизопропиламида в 40 мл безводного тетрагидрофурана. Затем продолжали перемешивать еще в течение 30 мин при этой температуре, после чего в течение 10 мин по каплям добавляли раствор 2,03 мл (20,2 ммоль) 3-хлор-2-бутенонa в 40 мл безводного тетрагидрофурана. В течение 30 мин реакционной смеси давали остыть до 0° и затем перемешивали еще в течение 30 мин при этой температуре. После этого реакционную смесь выливали в 150 мл льда, добавляли 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 400 мл диэтилового эфира, соединенные органические фазы один раз промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное масло красного цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 3:2). В результате наряду с 0,93 г эдукта получали 1,56 г (37%) рацемического 6-метокси-2-(3-оксо-2-бутил)-1-инданона в виде желтого масла.

б) Раствор 1,5 г (6,46 ммоль) рацемического 6-метокси-2-(3-оксо-2-бутил)-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 1,94 г (25,8 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 85 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,23 г (70%) (R)-1-(7-метокси-2,3-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого масла.

в) В охлажденный до 0° раствор 1,22 г (4,5 ммоль) (R)-1-(7-метокси-2,3-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,5 мл (18 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,7 мл (9,0 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 60 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,58 г (9,0 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при перемешивании до 80°. После охлаждения смесь выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по

100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,64 г (48%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2,3-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бледно-желтого масла.

г) 0,63 г (2,12 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2,3-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 63 мг окиси платины в течение 2,5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бледно-желтое масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 123 мг (1,06 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали желтоватые кристаллы. В результате получали 528 мг (76%) фумарата (S)-2-(7-метокси-2,3-диметил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 197°.

Пример 36

а) В охлажденный до -70° раствор 2,96 г (18,3 ммоль) 6-метокси-1-инданона в 300 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный из 3,12 мл (22 ммоль) диизопропиламина и 13,8 мл (22 ммоль) 1,6Н н-бутиллития в гексане раствор литийдиизопропиламида в 40 мл безводного тетрагидрофурана. Перемешивание продолжали еще в течение 30 мин при этой температуре, после чего в течение 10 мин добавляли по каплям раствор 1,62 мл (20,2 ммоль) хлорацетона в 40 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь охлаждали в течение 90 мин до комнатной температуры и продолжали перемешивать еще в течение 45 мин при этой температуре. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл льда, добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 300 мл диэтилового эфира, соединенные органические фазы один раз промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное красное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 3:2). В результате получали 2,24 г (56%) (RS)-6-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона в виде желтого твердого вещества, которое без дополнительной перекристаллизации использовали в следующей реакции.

б) Раствор 1,45 г (6,64 ммоль) (RS)-6-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона и 60 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 2,0 г (26,6 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 90 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакцион-

ную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,05 г (61%) (R)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого твердого вещества с т.пл. 110°.

в) В охлажденный до 0° раствор 0,8 г (3,1 ммоль) (R)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,73 мл (12,4 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,48 мл (6,2 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 60 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 25 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,40 г (6,2 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при перемешивании до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,44 г (50%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бледно-желтого масла.

г) 0,44 г (1,56 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 35 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 45 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бледно-желтое масло растворяли в 35 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 90 мг (0,78 ммоль) фумаровой кислоты в 7 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали желтоватые кристаллы. В результате получали 414 мг (84%) фумарата (S)-2-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 199°.

Пример 37

а) Раствор 14,0 г (84 ммоль) 4-хлор-1-инданона, 17,3 мл (0,20 моля) 3-бутен-2-ола и 140 мг п-толуолсульфокислоты в 140 мл 2,2-диметоксипропана в течение 64 ч кипятили с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 6:1). В результате получали 15,2 г (81%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-хлор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 15,1 г (68,4 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-хлор-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 40 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 90 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 7,55 мл (103 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 120 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 13,9 г (97%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-хлор-1-инданона в виде желтоватого масла.

в) Раствор 2,08 г (10,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-хлор-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:2). В результате получали 1,47 г (59%) (RS)-1-(5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,47 г (5,93 ммоль) (RS)-1-(5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,3 мл (23,7 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,92 мл (11,9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 50 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,77 г (11,9 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали в течение 17 ч при перемешивании до 60° . После охлаждения раствор выливали в 80 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гек-

сан/этилацетат 4:1). В результате получали 1,0 г (62%) (RS)-1-(2-азидопропил)-5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде бледно-желтого масла.

д) 1,0 г (3,66 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 100 мг окиси платины в течение 5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 212 мг (1,83 ммоль) фумаровой кислоты в 16 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,05 г (94%) фумарата (RS)-2-(5-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 182° .

Пример 38

а) Раствор 1,8 г (8,25 ммоль) (RS)-6-метокси-2-(2-оксипропил)-1-инданона и 70 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 2,48 г (33 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 90 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,37 г (65%) (RS)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,35 г (5,25 ммоль) (RS)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,92 мл (21,0 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,81 мл (10,5 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 120 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,68 г (10,5 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 23 ч до 80° . После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,93 г (63%) (RS)-1-(2-азидо-

пропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бледно-желтого масла.

в) 0,92 г (3,26 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 70 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 90 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло, слегка окрашенное в желтый цвет, растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 189 мг (1,63 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали кристаллы, слегка окрашенные в желтый цвет. В результате получали 800 мг (78%) фумарата (RS)-2-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 187-188°.

Пример 39

а) Раствор 11,2 г (64,1 моля) 6-изопропил-1-инданона, 13,3 мл (0,15 моля) 3-бутен-2-ола и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана кипятили в течение 89 ч с обратным холодильником в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 мм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате наряду с 6,6 г эдукта получали 5,6 г (38%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-изопропил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 5,6 г (24,5 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-изопропил-1-инданона в 125 мл безводного дихлорметана и 25 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 50 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор продували в течение мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2,7 мл (36,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 60 мл дихлорметана и после добавки 10 мл воды и 10 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 50 мл воды и нейтрализовали при перемешивании, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 5,08 г (95%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-изопропил-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 2,16 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-изопропил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 60 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хро-

матографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,4 г (55%) (RS)-1-(7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,38 г (5,4 ммоль) (RS)-1-(7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,01 мл (21,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,84 мл (10,8 ммоль) метансульфонхлорида и продолжали перемешивать в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,7 г (10,8 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,08 г (72%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла, слегка окрашенного в желтый цвет.

д) 1,06 г (3,78 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 110 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 219 мг (1,89 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 918 мг (78%) фумарата (RS)-2-(7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 203°.

Пример 40

а) Раствор 2,16 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-изопропил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,78 г (70%) (R)-1-(7-

изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,78 г (6,97 ммоль) (R)-1-(7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,86 мл (27,9 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,08 мл (13,9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 70 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,91 г (13,9 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 150 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,12 г (57%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 1,12 г (3,99 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 112 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 232 мг (2,0 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 371 мг (29%) фумарата (S)-2-(7-изопропил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,57) с т.пл. 179-181°.

Пример 41

а) Раствор 11,0 г (58,0 ммоль) 6-трет.-бутил-1-инданона, 12,5 мл (145 ммоль) 3-бутен-2-ола и 110 мг *p*-толуолсульфокислоты в 110 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 41 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 6:1). В результате получали 7,35 г (53%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-трет.-бутил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 7,35 г (30,5 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-трет.-бутил-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и

30 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 35 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 3,36 мл (45,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, фазы разделяли и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 6,44 г (92%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-трет.-бутил-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 2,3 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-трет.-бутил-1-инданона и 80 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,9 г (70%) (R)-1-(7-трет.-бутил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,9 г (7,05 ммоль) (R)-1-(7-трет.-бутил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,9 мл (28,2 ммоль) триэтиламина в 55 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,1 мл (14,1 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,83 г (12,6 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 120 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 120 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,82 г (44%) (S)-1-(2-азидопропил)-7-трет.-бутил-1,4-

дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде масла коричневатого цвета.

д) 0,82 г (2,8 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-7-трет.-бутил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 80 мг окиси платины в течение 2 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 163 мг (1,4 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали кристаллы розоватого цвета. В результате получали 0,33 г (36%) фумарата (S)-2-(7-трет.-бутил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 188-190°.

Пример 42

а) Раствор 9,73 г (45 ммоль) 5'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она, 9,3 мл (108 ммоль) 3-бутен-2-ола и 100 мг *p*-толуолсульфокислоты в 100 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 90 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 мкм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, после чего очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 7:1). В результате наряду с 4,0 г эдукта получали 6,24 г (51%) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 6,2 г (22,9 ммоль) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она в 80 мл безводного дихлорметана и 20 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (2,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2,52 мл (34,4 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 100 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 5,74 г (97%) (RS)-2'-(2-оксоэтил)-5'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она в виде желтоватого масла.

в) Раствор 2,58 г (10 ммоль) (RS)-2'-(2-оксоэтил)-5'-метокси-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она и 80 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного

толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:1). В результате получали 1,98 г (67%) (R)-1-[7'-метокси-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-*b*]пиррол]-1'-ил]пропан-2-ола в виде желтого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,95 г (6,6 ммоль) (R)-1-[7'-метокси-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-*b*]пиррол-1'-ил]пропан-2-ола и 3,65 мл (26,2 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,02 мл (13,1 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия 15 и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,86 г (13,2 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 5 ч до 70°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 80 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 1,45 г (68%) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метокси-1',4'-дигидроспиро[циклопентан]-1,4'-индено[1,2-*b*]пиррола в виде масла желтоватого цвета.

д) 1,45 г (4,5 ммоль) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метокси-1',4'-дигидроспиро[циклопентан]-1,4'-индено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 145 мг окиси платины в течение 14 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 522 мг (4,5 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,47 г (79%) фумарата (S)-1-метил-2-(7'-метокси-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-*b*]пиррол]-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 183-185°.

Пример 43

а) Раствор 25,0 г (116 ммоль) 5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-[1*H*]инден]-3'-она, 24,1 мл (280 ммоль) 3-бутен-2-ола и 250 мг *p*-толуолсульфокислоты в 250 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 88 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 мкм, гранулы 2 мм). Затем

реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 6:1). В результате наряду с 8,4 г эдукта получали 18,4 г (59%) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 18,4 г (68,5 ммоль) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в 300 мл безводного дихлорметана и 60 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 75 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 7,55 мл (103 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл дихлорметана и после добавки 30 мл воды и 30 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 17,0 г (97%) (RS)-2'-(2-оксоэтил-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в виде желтого масла.

в) Раствор 2,56 г (10 ммоль) (RS)-2'-(2-оксоэтил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-[1H]инден]-3'-она и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 2:3). В результате получали 2,45 г (83%) (R)-1-[7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1'-ил]пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,45 г (8,3 ммоль) (R)-1-[7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1'-ил]-пропан-2-ола и 4,57 мл (33,2 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,3 мл (16,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 2,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли в 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное желтое масло растворяли в 75 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,08 г (16,6 ммоль) азидата натрия и реакционную

смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 90 мл воды и 90 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 1,76 г (66%) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклогексан]-1,4'-индено[1,2-b]пиррола в виде масла, слегка окрашенного в красный цвет.

д) 1,76 г (5,49 ммоль) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклогексан]-1,4'-индено[1,2-b]пиррола, растворенного в 100 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 170 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло коричневатого цвета растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 637 мг (5,49 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,7 г (76%) фумарата (S)-1-метил-2-(7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 195-196°.

Пример 44

а) Раствор 17,0 г (84,8 ммоль) 5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1H]инден]-3'-она, 17,5 мл (204 ммоль) 3-бутен-2-ола и 170 мг п-толуолсульфокислоты в 170 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 71 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате наряду с 4,0 г эдукта получали 12,7 г (59%) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 12,7 г (50,1 ммоль) (RS)-2'-(2-бутен-1-ил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в 250 мл безводного дихлорметана и 50 мл безводного метанола пропускали при перемешивании в течение 60 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 5,54 мл (75,5 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 160 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана.

Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 12 г (99%) (RS)-2'-(2-оксоэтил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1H]инден]-3'-она в виде масла, слегка окрашенного в красный цвет.

в) Раствор 2,42 г (10 ммоль) (RS)-2'-(2-оксоэтил)-5'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-[1H]инден]-3'-она и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 3:2). В результате получали 2,06 г (73%) (R)-1-[7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1'-ил]-пропан-2-ола в виде красного масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,06 г (7,32 ммоль) (R)-1-[7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1'-ил]-пропан-2-ола и 4,03 мл (14,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,15 мл (14,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 75 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,95 г (14,6 ммоль) азиды натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 5 ч до 70°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате получали 1,34 г (60%) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метил-1,4'-дигидроспиро[циклопентан]-1,4'-индено[1,2-b]пиррола в виде масла, слегка окрашенного в красный цвет.

д) 1,34 г (4,37 ммоль) (S)-1'-(2-азидопропил)-7'-метил-1,4'-дигидроспиро[циклопентан]-1,4'-индено[1,2-b]пиррола, растворенного в 75 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 135 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 507 мг (4,37 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение ч при комнатной темпе-

ратуре и отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,23 г (71%) фумарата (S)-1-метил-2-(7'-метил-1',4'-дигидроспиро[циклопентан-1,4'-индено[1,2-b]пиррол]-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 192°.

Пример 45

а) Раствор 1,05 г (4,13 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-гидрокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола и 0,77 мл (8,26 ммоль) изопропилбромиды, 1,14 г (8,26 ммоль) карбоната калия в 30 мл N,N-диметилформамида нагревали в течение 48 ч до 50°. После охлаждения раствор выливали в 150 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали один раз 70 мл полунасыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,35 г (28%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изопропокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла оранжевого цвета, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) 0,35 г (1,17 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-изопропокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 40 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 40 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 68 мг (0,58 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,22 мг (57%) фумарата (RS)-2-(7-изопропокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 192°.

Пример 46

а) Раствор 8,0 г (54 ммоль) 6-гидрокси-1-инданона, 6,3 мл (59,4 ммоль) цикlopентилбромида, 16,4 г (119 ммоль) карбоната калия и 10 мл N,N-диметилформамида в 100 мл ацетона нагревали в течение 35 ч до 75°. После охлаждения раствор выливали в 150 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 3:1). В результате получали 9,45 г (81%) 6-циклопентокси-1-инданона в виде масла оранжевого цвета, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) Раствор 9,45 г (43,7 ммоль) 6-циклопентокси-1-инданона, 9,0 мл (105 ммоль) 3-бутен-2-ола и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 63 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, после чего очищали посредством коло-

ночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 6:1). В результате получали 8,1 г (69%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-циклопентокси-1-инданона в виде желтого масла.

в) Через охлажденный до -70° раствор 8,1 г (29,9 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-циклопентокси-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола пропускали при перемешивании в течение 60 мин поток озона (1,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 3,29 мл (44,9 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 21 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 75 мл дихлорметана и после добавки 12,5 мл воды и 12,5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 150 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 5,63 г (73%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-циклопентокси-1-инданона в виде масла оранжевого цвета.

г) Раствор 2,58 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-циклопентокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,44 г (48%) (RS)-1-(7-циклопентокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде бледно-желтого масла.

д) В охлажденный до 0° раствор 1,44 г (4,8 ммоль) (RS)-1-(7-циклопентокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,66 мл (19,3 ммоль) триэтиламина в 55 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,75 мл (9,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,62 г (9,6 ммоль) азида натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч до 60° . После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно

70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:4). В результате получали 1,27 г (82%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-циклопентокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде слегка желтоватого твердого вещества, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

е) 1,27 г (3,93 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-циклопентокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 75 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 125 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло, слегка окрашенное в красный цвет, растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 198 мг (1,7 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали кристаллы, слегка окрашенные в розовый цвет. В результате получали 926 мг (80%) фумарата (RS)-2-(7-циклопентокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. $196-198^{\circ}$.

Пример 47

а) В охлажденный до 0° раствор 12,0 г (81 ммоль) 6-гидрокси-1-инданона и 45,2 мл (162 ммоль) триэтиламина в 350 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 12,6 мл (162 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 150 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. В результате получали 18,3 г (99%) 6-мезилокси-1-инданона в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

б) Раствор 18,5 г (80,9 ммоль) 6-мезилокси-1-инданона, 16,7 мл (194 ммоль) 3-бутен-2-ола и 300 мг п-толуолсульфокислоты в 400 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 46 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 нм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 4:1). В результате наряду с 8,31 г эдукта получали 11,3 г (50%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-6-мезилокси-1-инданона в виде желтого масла.

в) Через охлажденный до -70° раствор 11,3 г (40,3 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-2-ил)-6-мезилокси-1-инданона в 300 мл безводного дихлорметана и 60 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 55 мин поток озона (2 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,51 мл (61,5 ммоль) диметилсульфида

перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 250 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 9,38 г (85%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-мезилокси-1-инданона в виде слегка окрашенного в коричневый цвет твердого вещества с т.пл. 85-87°.

г) Раствор 2,31 г (8,59 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-мезилокси-1-инданона и 110 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,58 г (34,4 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 2:3). В результате получали 0,74 г (28%) (RS)-1-(7-мезилокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде твердого вещества коричневатого цвета, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

д) В охлажденный до 0° раствор 0,72 г (2,38 ммоль) (RS)-1-(7-мезилокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,33 мл (9,53 ммоль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,37 мл (4,77 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное зеленое масло растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,62 г (4,77 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 70 мл этилацетата. Соединенные органические фазы по одному разу промывали соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:4). В результате получали 0,68 г (86%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-мезилокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде слегка окрашенного в желтоватый цвет твердого вещества, которое не-

посредственно использовали в последующей реакции.

е) 0,66 г (2,0 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-мезилокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 66 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло коричневатого цвета растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 116 мг (1,0 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали кристаллы, слегка окрашенные в розовый цвет. В результате получали 400 мг (55%) фумарата (RS)-2-(7-мезилокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 201°.

Пример 48

а) В охлажденный до -70° раствор 3,24 г (20,0 ммоль) 5-метокси-1-инданона в 350 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли по каплям раствор литийдиизопропиламида в 60 мл безводного тетрагидрофурана, свежеприготовленный из 4,25 мл (30,0 ммоль) диизопропиламина и 18,7 мл (30,0 ммоль) 1,6*N*-бутиллития в гексане. Затем продолжали перемешивать еще в течение 45 мин при этой температуре, после чего в течение 15 мин добавляли по каплям раствор 1,6 мл (20,0 ммоль) хлорацетона в 60 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь в течение 100 мин дали остыть до комнатной температуры и продолжали перемешивать еще в течение 45 мин при этой температуре. Затем реакционную смесь выливали на 150 мл льда, добавляли 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу один раз экстрагировали с помощью 400 мл диэтилового эфира, соединенные органические фазы один раз промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное красное масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 3:7). В результате получали 1,67 г сырого продукта, который перекристаллизовывали из диэтилового эфира/гексана. После кристаллизации получали 1,21 г (56%) (RS)-5-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона в виде желтоватого твердого вещества, т.пл. 73°.

б) Раствор 1,2 г (5,5 ммоль) (RS)-5-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона и 60 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 1,65 г (22,0 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 90 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,17 г (82%) (RS)-1-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого твердого вещества, которое без дальнейшей пе-

рекристаллизации использовали в последующей реакции.

в) В охлажденный до 0° раствор 1,16 г (4,51 ммоль) (RS)-1-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]-пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,5 мл (18,0 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,7 мл (9,0 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 100 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 60 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 60 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,58 г (9,0 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 16 ч до 80°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,86 г (68%) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде желтого масла.

г) 0,85 г (3,01 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 85 мг окиси платины в течение 17 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное масло желтоватого цвета растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 175 мг (1,51 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре и отфильтровывали беловатые кристаллы. В результате получали 779 мг (82%) фумарата (RS)-2-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 218°.

Пример 49

а) Раствор 12,3 г (61,2 ммоль) 5,6-дихлор-1-инданона, 12,6 мл (0,15 моль) 3-бутен-2-ола и 125 мг *p*-толуолсульфокислоты в 125 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 68 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 мкм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате наряду с 4,3 г эдукта получили 10,8 г (69%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-дихлор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 10,8 г (42,4 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5,6-дихлор-1-инданона в 150 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании

пропускали в течение 45 мин поток озона (3,5 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,66 мл (63,6 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 150 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 11,6 г сырого продукта, который кристаллизовали из гексана/этилацетата. После кристаллизации получали 7,59 г (73%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-дихлор-1-инданона в виде твердого вещества желтоватого цвета с т.пл. 93-96°.

в) Раствор 2,0 г (8,23 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5,6-дихлор-1-инданона и 70 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 2,47 г (32,9 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 4:1). В результате получали 0,62 г (27%) (RS)-1-(6,7-дихлор-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла.

г) В охлажденный до 0° раствор 0,6 г (2,12 ммоль) (RS)-1-(6,7-дихлор-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,18 мл (8,5 ммоль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,33 мл (4,25 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 50 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 275 мг (4,24 ммоль) азида натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 60 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 90 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В ре-

зультате получали 0,45 г (69%) (RS)-1-(2-азидо-пропил)-6,7-дихлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 0,44 г (1,43 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6,7-дихлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 45 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 30 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 83 мг (0,72 ммоль) фумаровой кислоты в 5 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 395 мг (81%) фумарата (RS)-2-(6,7-дихлор-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (12:0,5) с т.пл. 203°.

Пример 50

а) Раствор 13,0 г (89 ммоль) 4-метил-1-инданона, 19,2 мл (0,22 моль) 3-бутен-2-ола и 170 мг п-толуолсульфокислоты в 170 мл 2,2-диметоксипропана кипятили с обратным холодильником в течение 46 ч в водоотделителе, заполненном молекулярным ситом (0,4 мкм, гранулы 2 мм). Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 12,0 г (67%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-метил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 12,0 г (60 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-метил-1-инданона в 220 мл безводного дихлорметана и 45 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 90 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 6,6 мл (90 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 160 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 200 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу, дважды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 10,6 г (94%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-метил-1-инданона в виде масла бледно-желтого цвета.

в) Раствор 1,9 г (10,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-метил-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 45 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый

эфир/гексан 7:3). В результате получали 0,63 г (28%) (RS)-1-(5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 0,63 г (2,8 ммоль) (RS)-1-(5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,6 мл (11,2 ммоль) триэтиламина в 25 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,44 мл (5,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 50 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество зеленого цвета растворяли в 30 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,36 г (5,6 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 80 мл воды и трижды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,69 г (98%) (RS)-1-(2-азидо-пропил)-5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде масла желтоватого цвета.

д) 0,69 г (2,7 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 70 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 80 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 157 мг (1,35 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 0,34 г (44%) фумарата (RS)-2-(5-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 214°.

Пример 51

а) Через охлажденный до -70° раствор 10,1 г (50 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-хроманона в 100 мл безводного дихлорметана и 300 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 55 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 15 мин перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток вместе с 5,62 г (55 ммоль) N-ацетилэтилендиамина растворяли в 100 мл концентрированной уксусной кислоты и кипятили в течение 45 мин с обратным

холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат). В результате получали 5,7 г (45%) N-[2-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-этил]ацетамида в виде коричневого твердого вещества, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

б) Смесь 2,5 г (9,7 ммоль) N-[2-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-этил]ацетамида, 3,28 г (58 ммоль) гидроокиси калия, 20 мл воды и 40 мл этиленгликоля нагревали при перемешивании в течение 23 ч до 110°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и трижды экстрагировали соответственно порциями по 200 мл этилацетата. Органические фазы один раз промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол/аммиак 200:10:1). Полученное масло растворяли в 110 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали раствором 436 мг (3,8 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл безводного метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали на нутче белые кристаллы. В результате получали 812 мг (31%) фумарата 2-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-этиламина (1:0,5) с т.пл. 180°.

Пример 52

а) Раствор 1,9 г (10,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-хроманона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (R)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,9 г (83%) (R)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,88 г (8,2 ммоль) (R)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,57 мл (32,8 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,27 мл (16,4 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 280 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,0 г (15,2 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при

перемешивании в течение 18 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло. В результате получали 1,67 г (80%) (S)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 1,65 г (6,5 ммоль) (S)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 170 мг окиси платины в течение 4 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное таким путем бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором из 309 мг (2,67 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,35 г (73%) фумарата (S)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194-195°.

Пример 53

а) Раствор 25 г (0,15 моля) 5-хлор-1-инданона, 31 мл (0,36 моля) 3-бутен-2-ола и 250 мг п-толуолсульфокислоты в 31 мл 2,2-диметоксипропана и 250 мл безводного толуола кипятили в течение 17 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 11,9 г (36%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-хлор-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 11,9 г (53,9 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-хлор-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 100 мл безводного метанола пропускали при перемешивании в течение 60 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 5,9 мл (80,9 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл дихлорметана и после добавки 12 мл воды и 12 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизировали из этилацетата/гексана. В результате получали 8,98 г (80%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-6-хлор-1-инданона в виде белого твердого вещества с т.пл. 66°.

в) Раствор 2 г (9,6 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-хлор-1-инданона и 100 мг п-толуолсуль-

фокусилаты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,88 г (38,3 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 30 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,9 г (80%) (RS)-1-(6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,9 г (7,7 ммоль) (RS)-1-(6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,3 мл (30,6 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,2 мл (15,3 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл дихлорметана, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 1,0 г (15,3 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании нагревали в течение 17 ч до 50°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира и один раз 140 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,8 г (38%) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде масла желтоватого цвета.

д) 0,8 г (2,9 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 80 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 80 мг окиси платины в течение 3 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 150 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 170 мг (1,46 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 780 мг (87%) фумарата (RS)-2-(6-хлор-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метил-этиламина (1:0,5) с т.пл. 212°.

Пример 54

а) Раствор 11,9 г (66,7 ммоль) 7-метокси-4-хроманона, 13,8 мл (0,16 моль) 3-бутен-2-ола и 120 мг п-толуолсульфокислоты в 14 мл 2,2-димет-

оксипропана и 120 мл безводного толуола кипятили в течение 24 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 6,3 г (41%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-7-метокси-4-хроманона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 6,25 г (26,9 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-7-метокси-4-хроманона в 90 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола пропускали при перемешивании в течение 1 ч поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 15 мин аргоном. После добавки 3 мл (40,5 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 60 мл дихлорметана и после добавки 15 мл воды и 15 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 70 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 2,9 г (49%) 2-(2-оксоэтил)-7-метокси-4-хроманона в виде желтого масла.

в) Раствор 2,38 г (10,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-7-метокси-4-хроманона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,25 г (43,2 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,95 г (70%) (RS)-1-(1,4-дигидро-8-метокси-[1]бензопирано[4,3-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла коричневого цвета.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,92 г (7,4 ммоль) (RS)-1-(1,4-дигидро-8-метокси-[1]бензопирано[4,3-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,13 мл (29,6 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,15 мл (14,8 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 280 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,96 г (14,8 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь при перемешивании

нагревали в течение 18 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,58 г (75%) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-8-метокси-[1]бензопирано[4,3-b]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 1,57 г (5,5 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-8-метокси-[1]бензопирано[4,3-b]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 160 мг окиси платины в течение 17 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 281 мг (2,45 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,42 г (86%) фумарата (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 197-198°.

Пример 55

а) Раствор 50,0 г (0,31 моля) 5-метокси-1-инданона, 80 мл (0,92 моля) 3-бутен-2-ола, 132 мл (1,08 моля) 2,2-диметоксипропана и 600 мг п-толуолсульфокислоты в 500 мл толуола нагревали до кипения. Образующуюся смесь метанол/ацетон отгоняли, после чего реакционный раствор продолжали кипятить еще в течение 48 ч с обратным холодильником. После охлаждения раствор упаривали в вакууме. После очистки на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1) получали 19,2 г (31%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-метокси-1-инданона в виде масла светло-желтого цвета.

б) Через охлажденный до -70° раствор 19,2 г (89 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-метокси-1-инданона в 600 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 85 мин озон (3 г озона/час). Затем раствор продували кислородом, после чего в холодный раствор добавляли 9,1 мл (0,12 моля) диметилсульфида. В течение ночи раствор остывал до комнатной температуры, после чего его упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали (дихлорметан) на колонке с помощью адсорбированного на силикагеле раствора щавелевой кислоты (600 г силикагеля/100 мл 10%-ного раствора щавелевой кислоты). В результате получали 14,1 г (78%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-метокси-1-инданона в виде желтого масла.

в) Через охлажденный до -70° раствор 13,3 г (61,5 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-5-метокси-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 100 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 60 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 6,82 мл (92,2 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной тем-

пературе. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл дихлорметана и после добавки 25 мл воды и 25 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. Затем добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 11,6 г (92%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-метокси-1-инданона в виде желтого масла, которое без дальнейшей очистки использовали в последующей реакции.

г) Раствор 2 г (9,8 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-5-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,94 г (39,2 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,6 г (67%) (RS)-1-(6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

д) В охлажденный до 0° раствор 1,41 г (5,8 ммоль) (RS)-1-(6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 3,24 мл (23,2 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,9 мл (11,6 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 150 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 558 мг (8,6 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 7 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,75 г (48%) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола в виде бесцветного масла.

е) 0,75 г (2,8 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррола, раство-

ренного в 30 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 60 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 324 мг (2,79 ммоль) фумаровой кислоты в 50 мл метанола. Затем перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 530 мг (63%) фумарата (RS)-2-(6-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 189°.

Пример 56

а) Раствор 1,9 г (10,0 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-хроманона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,0 г (40 ммоль) (8)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,73 г (76%) (S)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде желтого масла.

б) В охлажденный до 0° раствор 1,7 г (7,4 ммоль) (S)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,13 мл (29,7 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,15 мл (14,8 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное твердое вещество коричневого цвета растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,88 г (13,5 ммоль) азид натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 18 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,49 г (79%) (R)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррола в виде бесцветного масла.

в) 1,47 г (5,8 ммоль) (R)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррола, растворенного в 60 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 150 мг окиси платины в течение 18 ч. Затем отфильтровывали от катализатора,

промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 294 мг (2,53 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 1,3 г (79%) фумарата (R)-1-(1,4-дигидро[1]бензопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194-195°.

Пример 57

0,5 г (1,8 ммоль) N-[2-(4,5-дигидро-7-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 21 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 0,60 г (10,7 ммоль) гидроокиси калия в течение 23 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 100 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 20 мл диэтилового эфира и по каплям добавляли в раствор 245 мг (2,11 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 1 ч, после чего отфильтровывали кристаллы желтоватого цвета. В результате получали 241 мг (38%) фумарата 2-(4,5-дигидро-7-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламина (1:0,8) с т.пл. 195°.

Пример 58

а) 35,25 г (0,2 моля) 5-метокси-1-тетралона и 61 мл (0,8 моля) N,N-диметилгидразина нагревали в атмосфере аргона в течение 5 ч до приблизительно 80°. После охлаждения добавляли 200 мл 10%-ного раствора хлорида натрия и несколько раз экстрагировали с помощью диэтилового эфира. Затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Маслянистый остаток отгоняли с помощью колонки Вигро (10 см). В результате получали при 85-95/0,1 мбар 36,4 г (83%) 5-метокси-1-тетралон-N',N'-диметилгидразона в виде желтого масла.

б) 3,12 г (14,3 ммоль) 5-метокси-1-тетралон-N',N'-диметилгидразона и 4,15 мл ДМП растворяли в атмосфере аргона в 70 мл абсолютного ТГФ и охлаждали до -75°. После этого по каплям добавляли 10,7 мл 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане. Затем в течение 1 ч перемешивали при -75°, после чего медленно обрабатывали 2,0 мл (17,1 ммоль) бромацетальдегиддиметилацетата. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 26 ч. При приблизительно 0° добавляли 20 мл воды и трижды экстрагировали с помощью этилацетата. После сушки над сульфатом натрия фильтровали, упаривали, после чего остаток хроматографировали на силикагеле сначала с помощью толуола, а затем толуола/этилацетата 9:1. В результате получали 1,62 г (37%) 2-(2,2-диметокси-1-этил)-5-метокси-1-тетралон-N',N'-диметилгидразона в виде масла.

в) 280 мг (0,9 ммоль) 2-(2,2-диметокси-1-этил)-5-метокси-1-тетралон-N',N'-диметилгидразона растворяли в 12,5 мл ТГФ, после чего добавляли 5 мл фосфатного буфера (полученного из 2 мл 1/15 М гидрофосфата калия и 3 мл 1/15 М гидрофосфата

динатрия), а также 156 мг (0,9 ммоль) дигидрата хлорида меди (II). После перемешивания в течение 3,5 г при комнатной температуре реакция заканчивалась. Затем обрабатывали 10 мл 20%-ного раствора хлорида аммония и 0,8 мл концентрированного аммиака. После этого несколько раз экстрагировали с помощью этилацетата, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле сначала с помощью толуола, а затем толуола/этилацетата 9:1. В результате получали 180 мг (80%) 2-(2-оксоэтил)-5-метокси-1-тетралона в виде желтоватого масла ($R_f=0,31$, силикагель (толуол/этилацетат 9:1)).

г) 175 мг (0,7 ммоль) 2-(2-оксоэтил)-5-метокси-1-тетралона и 144 мг (1,4 ммоль) N-ацетилэтилендиамина нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в 4 мл уксусной кислоты в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 25 мл воды и несколько раз экстрагировали с помощью дихлорметана. После хроматографии на 20 г силикагеля с помощью этилацетата получали окрашенное в зеленоватый цвет масло. Для очистки кристаллизовали из толуола. В результате получали 91 мг (46%) N-[2-(4,5-дигидро-6-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этил]-ацетамида с т.пл. 133°.

д) 3,34 г (11,7 ммоль) N-[2-(4,5-дигидро-6-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 75 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 3,93 г (58,8 ммоль) гидроокиси калия в течение 23 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 300 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 30 мл метанола и обрабатывали 1,61 г (13,8 ммоль) фумаровой кислоты. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из в общей сложности 140 мл метанола. В результате получали 3,8 г (90%) фумарата 2-(4,5-дигидро-6-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламина (1:1) в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 198°.

Пример 59

6,30 г (22,2 ммоль) N-[2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 64 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 7,40 г (132 ммоль) гидроокиси калия в течение 21 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 250 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 100 мл метанола и обрабатывали 2,6 г (22,4 ммоль) фумаровой кислоты. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из в общей сложности 340 мл метанола. В результате получали 3,8 г (48%) фумарата 2-(4,5-дигидро-8-метокси-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламина (1:1) в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 183-185°.

Пример 60

а) 8,85 г (49,0 ммоль) 8-хлор-1-тетралона растворяли в атмосфере аргона в 90 мл тетра-

хлорметана, после чего добавляли 21,0 мл (245 ммоль) 3-бутенола и 190 мг п-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в водоотделителе в течение 9 дней. Растворитель удаляли в вакууме и остаток хроматографировали на 200 г силикагеля сначала с помощью гексана/этилацетата в соотношении 9:1, а затем с помощью гексана/этилацетата в соотношении 4:1. В результате наряду со значительным количеством не прореагировавшего эдукта (8,3 г) получали 4,1 г (35%) 2-(2-бутен-1-ил)-8-хлор-1-тетралона в виде желтого масла.

б) 7,7 г (32,8 ммоль) 2-(2-бутен-1-ил)-8-хлор-1-тетралона растворяли в смеси из 220 мл дихлорметана и 60 мл метанола и охлаждали до -75°, после чего двойную связь обычным образом озонировали. После продувки реакционной смеси кислородом и аргоном добавляли по каплям 4,8 мл (65,6 ммоль) диметилсульфида. Затем смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивали еще в течение 15 ч. Сырой продукт (10,8 г) растворяли в примерно 100 мл дихлорметана и добавляли в смесь из 12 мл 10%-ной водной щавелевой кислоты, 120 г силикагеля и 300 мл дихлорметана. Затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После промывания с помощью дихлорметана получали 6,4 г (83%) 8-хлор-2-(2-оксоэтил)-1-тетралона в виде масла светло-коричневого цвета.

в) 325 мг (1,46 ммоль) 8-хлор-2-(2-оксоэтил)-1-тетралона и 290 мг (2,84 ммоль) N-ацетилэтилендиамина нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в 14 мл уксусной кислоты в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл воды и несколько раз экстрагировали с помощью этилацетата. После хроматографии на 20 г силикагеля сначала с помощью гексана/этилацетата 1:1, а затем этилацетата получали 190 мг (45%) N-[2-(9-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 146-147°.

г) 1,55 г (5,3 ммоль) N-[2-(9-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 23 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 1,80 г (32,1 ммоль) гидроокиси калия в течение 21 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 60 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл метанола и обрабатывали 0,62 г (5,3 ммоль) фумаровой кислоты. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из в общей сложности 20 мл метанола. В результате получали 1,26 г (65%) фумарата 2-(9-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)-этиламина (4:5) в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 181-183°.

Пример 61

1,80 г (6,2 ммоль) N-[6-хлор-2-(4,5-дигидро-1H-бенз[g]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 17 мл этиленгликоля/воды 12:5 в присутствии 0,9 г (16,1 ммоль) гидроокиси

калия в течение 20 ч до 140°. После охлаждения обрабатывали 140 мл полунасыщенного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Коричневое масло хроматографировали на 50 мг силикагеля с помощью дихлорметана/метанола (сначала в соотношении 19:1, а затем 9:1). Сырой продукт растворяли в 7 мл диэтилового эфира, после чего добавляли 0,98 г (8,4 ммоль) фумаровой кислоты. Растворитель удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из 50 мл хлороформа/этанола 4:1. В результате получали 1,41 г (62%) фумарата 2-(6-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[г]индол-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 187-188°.

Пример 62

0,5 г (1,7 ммоль) N-[7-хлор-2-(4,5-дигидро-1H-бенз[г]индол-1-ил)-этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 4,5 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 0,25 г (4,5 ммоль) гидроокиси калия в течение 22 ч до 140°. После охлаждения обрабатывали 40 мл воды и 10 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 30 мл диэтилового эфира и по каплям добавляли в суспензию из 208 мг (1,79 ммоль) фумаровой кислоты в 30 мл диэтилового эфира. Растворитель удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из 75 мл этанола/этилацетата 3:2. В результате получали 355 мг (58%) фумарата 2-(7-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[г]индол-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 176-177° в виде белых кристаллов.

Пример 63

1,0 г (3,4 ммоль) N-[8-хлор-2-(4,5-дигидро-1H-бенз[г]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 7,5 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 0,50 г (8,9 ммоль) гидроокиси калия в течение 24 ч до 140°. После охлаждения смесь выливали в 75 мл ледяной воды. После добавки 25 мл насыщенного раствора хлорида натрия трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 20 мл диэтилового эфира и по каплям добавляли в суспензию из 406 мг (3,5 ммоль) фумаровой кислоты в 80 мл диэтилового эфира. Растворитель удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из 90 мл этанола/этилацетата 5:4. В результате получали 556 мг (45%) фумарата 2-(8-хлор-4,5-дигидро-1H-бенз[г]индол-1-ил)-этиламина (1:1) с т.пл. 179-180° в виде белых кристаллов.

Пример 64

а) Раствор 23,9 г (0,145 моль) 4-тиохроманона, 30 мл (0,35 моль) 3-бутен-2-ола и 240 мг п-толуолсульфокислоты в 30 мл 2,2-диметоксипропана и 240 мл безводного толуола кипятили в течение 20 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на сили-

кагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 15,3 г (48%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-тиохроманона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 3 г (13,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-тиохроманона в 100 мл безводного дихлорметана и 30 мл безводного метанола при перемешивании пропустили в течение 15 мин поток озона (3 г озона/час). Затем продували раствор в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 2 мл (20,5 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 50 мл дихлорметана и после добавки 5 мл воды и 5 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 50 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 50 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 80 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 2,8 г (99%) 2-(2-оксоэтил)-4-тиохроманона в виде желтого масла, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

в) Раствор 2 г (9,7 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-тиохроманона и 120 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,9 г (38,6 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 20 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 1,8 г (76%) (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензотиопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде светло-коричневого твердого вещества, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,8 г (7,3 ммоль) (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензотиопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,1 мл (29,3 ммоль) триэтиламина в 50 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,15 мл (14,7 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 180 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 70 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 50 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,96 г (14,7 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 17 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 100 мл воды и дважды экстрагировали соответ-

ственно порциями по 120 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное масло коричневого цвета очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,17 г (59%) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-[1]бензотиопирано[4,3-b]пиррола в виде желтоватого масла.

д) В суспензию из 247 мг (6,49 ммоль) литий-алюмогидрида в 30 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли по каплям 1,17 г (4,3 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-1,4-дигидро-[1]бензотиопирано[4,3-b]пиррола, растворенного в 30 мл безводного тетрагидрофурана. Затем кипятили в течение 2 ч с обратным холодильником, после чего проводили гидролиз с помощью 20%-ного водного тетрагидрофурана. Жидкую фазу выделяли и остаток повторно кипятили в течение 15 мин с 50 мл 20%-ного водного тетрагидрофурана. Соединенные растворы обрабатывали 100 мл диэтилового эфира, органическую фазу выделяли, а водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 50 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 970 мг (92%) бесцветного масла, которое растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 461 мг (3,97 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали желтоватые кристаллы. В результате получали 1,2 г (77%) фумарата (RS)-1-(1,4-дигидро-[1]бензотиопирано[4,3-b]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 201°.

Пример 65

а) Раствор 29,5 г (0,22 моля) 1-инданона, 73,5 мл (0,85 моля) 3-бутен-2-ола, 77,0 мл (0,63 моля) 2,2-диметоксипропана и 400 мг п-толуолсульфокислоты в 400 мл толуола нагревали в течение 24 ч с обратным холодильником. После охлаждения раствор промывали 100 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Промывную воду экстрагировали с помощью 150 мл этилацетата, органические фазы соединяли, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. После очистки на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 7:1) получали 19,8 г (48%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-1-инданона в виде масла светло-желтого цвета.

б) Через охлажденный до -70° раствор 19,8 г (0,11 моля) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-1-инданона в 700 мл безводного дихлорметана и 200 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 120 мин озон (3 г озона/час). Затем раствор продували кислородом, после чего в холодный раствор добавляли 11,0 мл (0,15 моля) диметилсульфида. В течение ночи раствор нагревался до комнатной температуры, и затем его упаривали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (этилацетат). В результате получали 10,1 г (43%) (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-1-инданона в виде желтого масла.

в) Раствор 1,7 г (7,7 ммоль) (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-1-инданона, 25 г (0,25 моля) N-ацетилэтилендиамина и 30 мл трифторуксусной кислоты в 500 мл этанола кипятили с обратным холодильником в течение 96 ч. После охлаждения и добавки 21,5 г гидроокиси натрия в 100 мл воды упаривали до объема приблизительно 100 мл. Смесь обрабатывали 200 мл этилацетата и промывали последовательно 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, 1Н соляной кислотой (4x100 мл), 2Н гидроокисью натрия (4x100 мл) и 100 мл воды. Водные фазы экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата, соединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток очищали сначала основной окисью алюминия (111, дихлорметан), а затем на силикагеле (этилацетат). В результате получали 0,4 г (22%) N-[2-(1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)этил]-ацетамида в виде бесцветного твердого вещества.

г) 385 мг (1,6 ммоль) N-[2-(1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 6 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 540 мг (9,6 ммоль) гидроокиси калия в течение 22 ч до 140°. После охлаждения обрабатывали 20 мл полунасыщенного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Коричневое масло растворяли в 5 мл метанола и обрабатывали 185 (1,59 ммоль) фумаровой кислоты и при этом выпадали светло-коричневые кристаллы. Эти кристаллы растворяли в 50 мл теплого метанола. После охлаждения до комнатной температуры продукт кристаллизовали медленной добавкой 50 мл диэтилового эфира. Полученный продукт нагревали в течение 1 ч в 15 мл трет.-бутилметилового эфира, фильтровали и сушили в вакууме. В результате получали 220 мг (53%) фумарата 2-(1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-этиламина (1:0,5) с т.пл. 201-202°.

Пример 66

а) Раствор 29,6 г (0,20 моля) бензосубирона и 60,9 мл (0,80 моля) N,N-диметилгидразина в 150 мл безводного этанола кипятили в течение 3 дней с обратным холодильником. Этанол и избыточный N,N-диметилгидразин удаляли в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане и сушили с помощью сульфата магния. После отгонки на колонке Вигро (10 см) получали 32,9 г (83%) бензосубирон-N',N'-диметилгидразона в виде желтого масла. Т.пл. 78 81°C/0,2·10⁻³ атм.

б) В атмосфере аргона раствор 33,6 г (0,17 моля) бензосубирон-N',N'-диметилгидразона и 29,9 мл (0,20 моля) тетраметилэтилендиамина в 400 мл абсолютного тетрагидрофурана охлаждали до -70° и в течение 15 мин по каплям добавляли 106 мл 1,6М раствора н-бутиллития в гексане. Затем перемешивали в течение 30 мин при -70°, давали нагреться до -30° и к смеси при этой температуре по каплям добавляли бромацетальдегиддиметилацеталь в количестве 23,4 мл (0,20 моля). После перемешивания в течение 1,5 ч при -30° смеси давали нагреться в течение ночи до комнатной температуры, после чего обрабатывали 500 мл воды. Смесь экстрагировали этил-

ацетатом (1х500, 2х500 мл), органические фазы соединяли, сушили с помощью сульфата магния и упаривали в вакууме. После хроматографии на силикагелевой колонке (гексан/этилацетат 10:1-3:1) получали 37,7 г (78%) (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-бензосубирон-N',N'-диметилгидразона в виде масла оранжево-желтого цвета.

в) Суспензию 37,7 г (0,13 моля) (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-бензосубирон-N',N'-диметилгидразона, 30,2 г (0,37 моля) ацетата натрия и 78,8 г (0,37 моля) периодата натрия в 2000 мл тетрагидрофурана обрабатывали 300 мл уксусной кислоты и перемешивали в течение ночи при 50°. Затем смесь охлаждали, выливали в 3000 мл воды и экстрагировали с помощью дихлорметана (1х3000, 2х1000 мл). Органические фазы соединяли, сушили с помощью сульфата магния и концентрировали в вакууме. После хроматографии на силикагелевой колонке (гексан/этилацетат 2:1) наряду с 9,7 г (26%) исходного вещества получали 8,2 г (25%) (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-бензосуберона в виде масла красного цвета.

г) 8,2 г (RS)-2-(2,2-диметоксиэтил)-бензосуберона хроматографировали на колонке с помощью адсорбированного на силикагеле раствора щавелевой кислоты (180 г силикагеля/20 мл 10%-ного раствора щавелевой кислоты). В результате получали 6,2 г (90%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-бензосуберона в виде масла красного цвета.

д) Раствор 6,2 г (30 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-бензосуберона и 3,3 г (32 ммоль) N-ацетилэтилендиамина в 50 мл безводного дихлорметана обрабатывали 50 г молекулярного сита 4 Å и в течение ночи кипятили с обратным холодильником. После охлаждения фильтровали через Celite, упаривали в вакууме и перекристаллизовывали остаток из гексана/этилацетата 2:1. В результате получали 4,0 г (50%) N-[2-(1,4,5,6-тетрагидробензо[6,7]циклопента[1,2-b]пиррол-1-ил)этил]-ацетамид в виде бесцветного твердого вещества.

е) 1,80 г (6,7 ммоль) N-[2-(1,4,5,6-тетрагидробензо[6,7]циклопента[1,2-b]пиррол-1-ил)этил]-ацетамид нагревали в атмосфере аргона в 18 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 1,0 г (17,8 ммоль) гидроокиси калия в течение 24 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 140 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты один раз промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное таким путем масло хроматографировали на 60 г силикагеля с помощью метилхлорида/метанола 19:1. Сырой продукт растворяли в 5 мл диэтилового эфира и обрабатывали 505 мг (4,35 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл диэтилового эфира. Кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из 50 мл этилацетата/этанола 2:1. В результате получали 1,65 г (72%) фумарата 2-(1,4,5,6-тетрагидробензо[6,7]циклопента[1,2-b]пиррол-1-ил)-этиламина (1:1) в виде белых кристаллов с т.пл. 175-176°.

Пример 67

а) Раствор 26,4 г (0,16 моля) 7-метокси-1-инданона, 33,6 мл (0,39 моля) 3-бутен-2-ола и 265 мг п-толуолсульфокислоты в 33,6 мл 2,2-

диметоксипропана и 265 мл безводного толуола кипятили в течение 17 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 5:1). В результате получали 9,9 г (28%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-7-метокси-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 9,9 г (45,8 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-7-метокси-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 100 мл безводного метанола пропускali при перемешивании в течение 45 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 5 мл (67,7 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана. В результате получали 6,6 г (71%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-7-метокси-1-инданона в виде белого твердого вещества с т.пл. 102°.

в) Раствор 2,04 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-7-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 3,0 г (40 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 2:3). В результате получали 1,1 г (45%) (RS)-1-(8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,1 г (4,5 ммоль) (RS)-1-(8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-b]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,5 мл (18,0 ммоль) триэтиламина в 25 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,7 мл (9,0 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл

безводного диметилформамида, обрабатывали 526 мг (8,1 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 29 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,68 г (56%) (RS)-1-(2-азидопропил)-8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 0,67 г (2,5 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 25 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 67 мг окиси платины в течение 5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 273 мг (2,35 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 559 мг (74%) фумарата (RS)-2-(8-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 193°.

Пример 68

а) Раствор 23,3 г (0,105 моля) (RS)-3-фенил-1-тетралона, 21,6 мл (0,25 моля) 3-бутен-2-ола и 230 мг *p*-толуолсульфокислоты в 21,6 мл 2,2-диметоксипропана и 230 мл безводного толуола кипятили в течение 30 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 4:1). В результате получали 11,8 г (41%) (2RS/3RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3-фенил-1-тетралона в виде масла красного цвета.

б) Через охлажденный до -70° раствор 11,8 г (42,7 ммоль) (2RS/3RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3-фенил-1-тетралона в 300 мл безводного дихлорметана и 100 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,45 мл (60,8 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 300 мл дихлорметана и после добавки 30 мл воды и 30 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на сили-

кагеле (толуол/этилацетат 9:1). В результате получали 9,7 г (86%) (2RS/3RS)-2-(2-оксоэтил)-3-фенил-1-тетралона в виде желтого масла.

в) Раствор 2 г (7,6 ммоль) (2RS/3RS)-2-(2-оксоэтил)-3-фенил-1-тетралона и 80 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 2,18 г (29,0 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 30 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:9). В результате получали 1,04 г (45%) (2RS/4RS)-1-(4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 1,04 г (3,4 ммоль) (2RS/4RS)-1-(4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,9 мл (13,6 ммоль) триэтиламина в 30 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,53 мл (6,8 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 130 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 25 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,45 г (6,8 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 6 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 100 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 473 мг (42%) (2RS/4RS)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[*g*]индола в виде бесцветного масла.

д) 473 мг (1,44 ммоль) (2RS/4RS)-1-(2-азидопропил)-4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[*g*]индола, растворенного в 20 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 50 мг окиси платины в течение 5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и растворитель отгоняли в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 40 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 148 мг (1,28 ммоль) фумаровой кислоты в 5 мл метанола. Затем перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 446 мг (74%) фумарата (2RS/4RS)-

2-(4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[г]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:1) с т.пл. 187°.

Пример 69

а) Раствор 20 г (96 ммоль) (RS)-3-фенил-1-инданона, 20 мл (0,23 моля) 3-бутен-2-ола и 200 мг п-толуолсульфокислоты в 20 мл 2,2-диметоксипропана и 200 мл безводного толуола кипятили в течение 22 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 5:1). В результате получали 10 г (40%) (2RS/3RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3-фенил-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 10 г (38,1 ммоль) (2RS/3RS)-2-(2-бутен-1-ил)-3-фенил-1-инданона в 200 мл безводного дихлорметана и 70 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 40 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 4,3 мл (58,2 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 150 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. В результате получали 9,5 г (99%) (2RS/3RS)-2-(2-оксоэтил)-3-фенил-1-инданона в виде масла, которое без дальнейшей перекристаллизации использовали в последующей реакции.

в) Раствор 3,0 г (12 ммоль) (2RS/3RS)-2-(2-оксоэтил)-3-фенил-1-инданона и 100 мг п-толуолсульфокислоты в 100 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,6 г (48 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:1). В результате получали 2,4 г (69%) (2RS/4RS)-1-(4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 2,3 г (7,9 ммоль) (2RS/4RS)-1-(4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 4,46 мл (31,8 ммоль) триэтиламина в 60 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 1,24 мл (15,9 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали

с помощью 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 60 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 884 мг (13,6 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 1,22 г (49%) (2RS/4RS)-1-(2-азидопропил)-4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде масла, слегка окрашенного в коричневый цвет.

д) 1,2 г (3,8 ммоль) (2RS/4RS)-1-(2-азидопропил)-4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 120 мг окиси платины в течение 5 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 100 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 480 мг (4,13 ммоль) фумаровой кислоты в 20 мл метанола. Затем перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали кристаллы. В результате получали 1,04 г (65%) фумарата (2RS/4RS)-2-(4-фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,86) с т.пл. 191°.

Пример 70

а) 13,7 г (77,0 ммоль) 8-метокси-1-тетралона растворяли в атмосфере аргона в 140 мл толуола, после чего добавляли 13,3 мл (155 ммоль) 3-бутен-2-ола, 14,2 мл (116 ммоль) 2,2-диметоксипропана и 300 мг п-толуолсульфокислоты. Раствор нагревали в течение 90 ч с обратным холодильником. Растворитель удаляли в вакууме и остаток хроматографировали на 500 г силикагеля сначала с помощью гексана/этилацетата в соотношении 9:1, затем гексана/этилацетата в соотношении 4:1 и, наконец, гексана/этилацетата в соотношении 1:1. В результате наряду со значительным количеством непрореагировавшего эдукта (8,3 г) получали 3,95 г (22%) 2-(2-бутен-1-ил)-8-метокси-1-тетралона в виде желтого масла.

б) 11,4 г (49,5 ммоль) 2-(2-бутен-1-ил)-8-метокси-1-тетралона растворяли в смеси из 340 мл дихлорметана и 100 мл метанола, затем охлаждали до -75° и озонировали двойную связь по обычной методике. После продувки реакционной смеси кислородом и аргоном добавляли по каплям 7,2 мл (99,0 ммоль) диметилсульфида. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 200 мл диэтилового эфира и промывали водой. Затем сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и упаривали и получали при этом 10,6 г смеси

из диметилацетата и альдегида. 7,0 г этой смеси растворяли в 70 мл метилхлорида и добавляли в смесь из 8,4 мл 10%-ной водной щавелевой кислоты, 80 г силикагеля и 210 мл дихлорметана. Затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. В результате вымывания с помощью дихлорметана/диэтилового эфира 9:1 получали 5,6 г 8-метокси-2-(2-оксоэтил)-1-тетралона в виде светло-коричневого масла.

в) 400 мг (1,8 ммоль) 8-метокси-2-(2-оксоэтил)-1-тетралона нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона с 205 мг (2,0 ммоль) N-ацетилэтилендиамина в 8 мл толуола в течение 15 мин. Затем растворитель удаляли в вакууме и остаток хроматографировали на 40 г силикагеля сначала с помощью гексана/этилацетата 1:1, а потом с помощью этилацетата. В результате получали 280 мг (54%) N-[2-(4,5-дигидро-9-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)этил]-ацетамида в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 132-133°.

г) 2,3 г (8,0 ммоль) N-[2-(4,5-дигидро-9-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)этил]-ацетамида нагревали в атмосфере аргона в 23 мл этиленгликоля/воды 2:1 в присутствии 2,70 г (48,2 ммоль) гидроокиси калия в течение 16 ч до 140°. После охлаждения реакционную смесь выливали в 200 мл полуконцентрированного раствора хлорида натрия. Затем трижды экстрагировали с помощью диэтилового эфира, соединенные экстракты промывали один раз насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 20 мл метанола и обрабатывали 0,93 г (8,0 ммоль) фумаровой кислоты. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывали из в общей сложности 70 мл метанола. В результате получали 1,76 г (61%) фумарата 2-(4,5-дигидро-9-метокси-1Н-бенз[г]индол-1-ил)-этиламина (1:1) в виде желтоватых кристаллов с т.пл. 184-185°.

Пример 71

а) Раствор 21,5 г (0,13 моля) 4-метокси-1-инданона, 27,4 мл (0,32 моля) 3-бутен-2-ола и 210 мг п-толуолсульфокислоты в 27,4 мл 2,2-диметоксипропана и 210 мл безводного толуола кипятили в течение 16 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 9:1). В результате получали 6,42 г (23%) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-метокси-1-инданона в виде желтого масла.

б) Через охлажденный до -70° раствор 6,42 г (29,7 ммоль) (RS)-2-(2-бутен-1-ил)-4-метокси-1-инданона в 180 мл безводного дихлорметана и 60 мл безводного метанола при перемешивании пропускали в течение 35 мин поток озона (3 г озона/час). Затем раствор продували в течение 5 мин кислородом и в течение 10 мин аргоном. После добавки 3,3 мл (44,7 ммоль) диметилсульфида перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 200 мл дихлорметана и после добавки 20 мл воды и 20 мл трифторуксусной кислоты перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 100 мл воды и при перемешивании нейтрализовали, добавляя с помощью шпателя гидрокарбонат

натрия. После этого добавляли еще 100 мл воды, разделяли фазы и водную фазу дважды экстрагировали соответственно порциями по 150 мл дихлорметана. Соединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт кристаллизовали из этилацетата/гексана. В результате получали 5,1 г (84%) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-метокси-1-инданона в виде белого твердого вещества с т.пл. 71°.

в) Раствор 2,04 г (10 ммоль) (RS)-2-(2-оксоэтил)-4-метокси-1-инданона и 80 мг п-толуолсульфокислоты в 90 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 3,13 г (41,7 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 35 мин, причем объем растворителя сокращали до 25 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/толуол 1:4). В результате получали 0,7 г (29%) (RS)-1-(5-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали в последующей реакции.

г) В охлажденный до 0° раствор 0,7 г (2,9 ммоль) (RS)-1-(5-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 1,6 мл (11,5 ммоль) триэтиламина в 20 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,45 мл (5,77 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 200 мл диэтилового эфира, дважды промывали соответственно порциями по 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и соединенные водные фазы один раз экстрагировали с помощью 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 20 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 366 мг (5,6 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 18 ч до 60°. После охлаждения раствор выливали в 140 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 140 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 140 мл воды и 140 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и раствор концентрировали в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,55 г (73%) (RS)-1-(2-азидопропил)-5-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола в виде бесцветного масла.

д) 0,54 г (2,0 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-5-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-б]пиррола, растворенного в 20 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 54 мг окиси платины в течение 17 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 50 мл безводного диэтилового эфира, фильтрова-

ли и обрабатывали при перемешивании раствором 110 мг (0,95 ммоль) фумаровой кислоты в 10 мл метанола. Затем перемешивали в течение 22 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 500 мг (83%) фумарата (RS)-2-(5-метокси-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 194°.

Пример 72

а) Раствор 0,95 г (3,1 ммоль) (2RS/4RS)-2-(4,5-дигидро-4-фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-1-метилэтиламина в 15 мл безводного пиридина обрабатывали 15 мл ангидрида уксусной кислоты и нагревали при перемешивании в течение 30 мин до 50°. Затем реакционную смесь сливали на лед и обрабатывали 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Затем дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана, соединенные органические фазы один раз промывали холодной 3Н серной кислотой и один раз холодным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. После сушки раствора над сульфатом магния растворитель отгоняли в вакууме и остаток растворяли в 40 мл безводного диоксана. Затем добавляли 729 мг (3,21 ммоль) ДДБ и кипятили в течение 1 ч с обратным холодильником, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 20:1). В результате получали 0,69 г (64%) (RS)-N-[2-(4-(фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-1-метилэтил)-ацетамида в виде светло-коричневого твердого вещества, которое без дальнейшей перекристаллизации используют в последующей реакции.

б) Смесь 670 мг (1,96 ммоль) (RS)-N-[2-(4-фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-1-метилэтил]-ацетамида, 1,32 г (23,4 ммоль) гидроокиси калия в 15 мл воды и 30 мл этиленгликоля кипятили в течение 46 ч с обратным холодильником. Затем реакционную смесь выливали в 80 мл насыщенного раствора хлорида натрия и дважды экстрагировали соответственно порциями по 80 мл этилацетата. Соединенные органические фазы один раз промывали 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили над сульфатом магния. После концентрации в вакууме остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол 9:1) и полученное масло [308 мг (1,03 ммоль)] растворяли в 30 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и при перемешивании обрабатывали раствором 119 мг (1,03 ммоль) фумаровой кислоты в 6 мл метанола. Затем перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 308 мг (41%) фумарата (RS)-2-(4-фенил-1Н-бенз[*g*]индол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,7) с т.пл. >230°.

Пример 73

а) В охлажденный до -70° раствор 2,96 г (18,3 ммоль) 6-метокси-1-инданона в 300 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли по каплям в течение 10 мин приготовленный при 0° из 3,12 мл (22 ммоль) диизопропиламина и 13,8 мл (22 ммоль) *n*-бутиллития (1,6Н в гексане) раствор ЛДА (литийдиизопропиламида) в 40 мл безводного тетрагидрофурана. Через

30 мин в этот раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор 1,62 мл (20,2 ммоль) хлорацетона в 40 мл безводного тетрагидрофурана, после чего перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в 150 мл льда, добавляли 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия и дважды экстрагировали соответственно порциями по 300 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы один раз промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир сначала в соотношении 3:2, а затем 2:3). В результате получали 1,8 г (45%) (RS)-6-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона в виде масла красного цвета.

б) Раствор 1,8 г (8,3 ммоль) (RS)-6-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона и 70 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин добавляли по каплям раствор из 2,48 г (33 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 3 ч, причем объем растворителя сокращали до 30 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,37 г (65%) (RS)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде твердого вещества с т.пл. 110°.

в) В охлажденный до 0° раствор 1,35 г (5,3 ммоль) (RS)-1-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,9 мл (20,9 ммоль) триэтиламина в 40 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям 0,81 мл (10,5 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь выливали в 70 мл воды, дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана и соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,68 г (10,5 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 23 ч до 80°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,93 г (62%) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде бесцветного масла.

г) 0,92 г (3,3 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пирро-

ла, растворенного в 70 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 90 мг окиси платины в течение 16 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 160 мг (1,4 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 800 мг (78%) фумарата (RS)-2-(7-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 187-188°.

Пример 74

а) В охлажденный до -70° раствор 3,24 г (20 ммоль) 5-метокси-1-инданона в 350 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли по каплям в течение 15 мин приготовленный при 0° из 4,25 мл (30 ммоль) диизопропиламина и 18,8 мл (30 ммоль) *n*-бутиллития (1,6*N* в гексане) раствор ЛДА в 60 мл безводного тетрагидрофурана. Через 45 мин в этот раствор в течение 15 мин добавляли по каплям раствор 1,6 мл (20 ммоль) хлорацетона в 60 мл безводного тетрагидрофурана, после чего перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в 150 мл льда, добавляли 150 мл насыщенного раствора хлорида натрия и дважды экстрагировали соответственно порциями по 300 мл диэтилового эфира. Соединенные органические фазы один раз промывали 200 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/диэтиловый эфир 3:7). В результате получали 1,4 г (32%) (RS)-5-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона в виде твердого вещества с т.пл. 73°.

б) Раствор 1,2 г (5,5 ммоль) (RS)-5-метокси-2-(2-оксопропил)-1-инданона и 60 мг *p*-толуолсульфокислоты в 70 мл безводного толуола нагревали в водоотделителе. В кипящий раствор в течение 5 мин по каплям добавляли раствор 1,65 г (22 ммоль) (RS)-1-амино-2-пропанола в 20 мл безводного толуола. Затем продолжали кипятить еще в течение 3 ч, причем объем растворителя сокращали до 30 мл. Охлажденную реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (диэтиловый эфир/гексан 7:3). В результате получали 1,17 г (82%) (RS)-1-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола в виде масла.

в) В охлажденный до 0° раствор 1,16 г (4,5 ммоль) (RS)-1-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-пропан-2-ола и 2,5 мл (18 ммоль) триэтиламина в 50 мл дихлорметана при перемешивании добавляли по каплям

0,7 мл (9,0 ммоль) метансульфонилхлорида и продолжали перемешивать еще в течение 1,5 ч при этой температуре. Затем реакционную смесь выливали в 70 мл воды, дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл дихлорметана и соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное коричневое масло растворяли в 40 мл безводного диметилформамида, обрабатывали 0,58 г (9,0 ммоль) азидата натрия и реакционную смесь нагревали при перемешивании в течение 16 ч до 80°. После охлаждения раствор выливали в 70 мл воды и дважды экстрагировали соответственно порциями по 100 мл этилацетата. Соединенные органические фазы промывали по одному разу соответственно 70 мл воды и 70 мл насыщенного раствора хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали раствор в вакууме. Полученное коричневое масло очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (толуол). В результате получали 0,86 г (55%) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола в виде бесцветного масла.

г) 0,85 г (3,0 ммоль) (RS)-1-(2-азидопропил)-6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррола, растворенного в 50 мл безводного этанола, гидрировали в присутствии 85 мг окиси платины в течение 17 ч. Затем отфильтровывали от катализатора, промывали этанолом и отгоняли растворитель в вакууме. Полученное бесцветное масло растворяли в 70 мл безводного диэтилового эфира, фильтровали и обрабатывали при перемешивании раствором 155 мг (1,3 ммоль) фумаровой кислоты в 15 мл метанола. Затем перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре, после чего отфильтровывали белые кристаллы. В результате получали 780 мг (83%) фумарата (RS)-2-(6-метокси-2-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиррол-1-ил)-1-метилэтиламина (1:0,5) с т.пл. 215°.

Пример А

По обычной методике изготавливают таблетки следующего состава, указанного в табл. 4.

Пример Б

По обычной методике изготавливают таблетки следующего состава, указанного в табл. 5.

Пример В

Изготовление капсул следующего состава, приведенного в табл. 6.

Активное вещество с соответствующей величиной частиц, кристаллическую лактозу и микрокристаллическую целлюлозу тщательно перемешивают до получения гомогенной массы, пропускают через сито, после чего добавляют тальк и стеарат магния и перемешивают. Затем из полученной смеси изготавливают твердожелатиновые капсулы соответствующей величины.

Схема 1

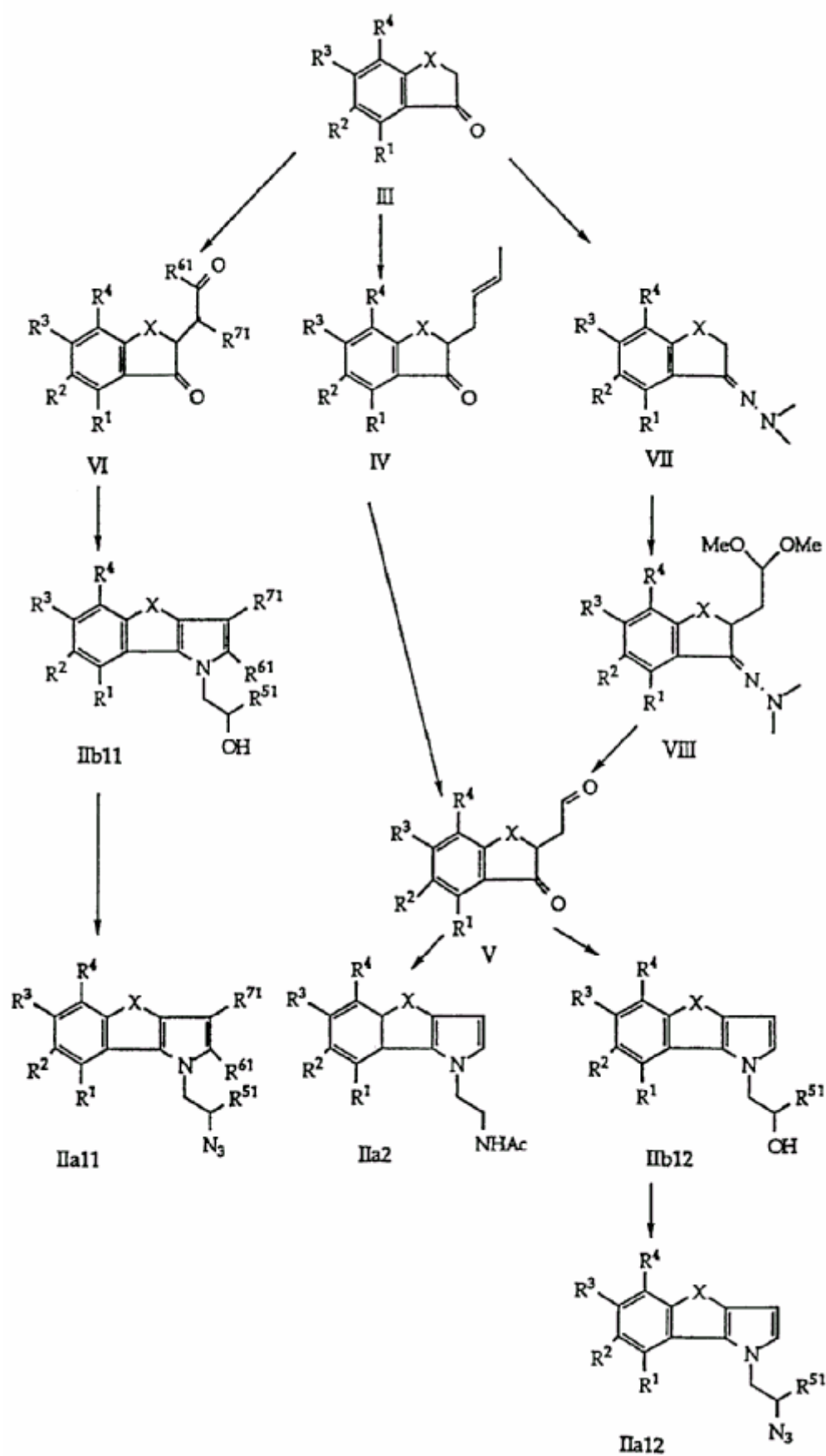
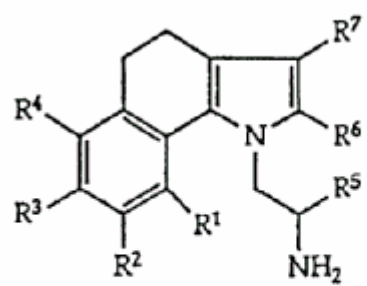
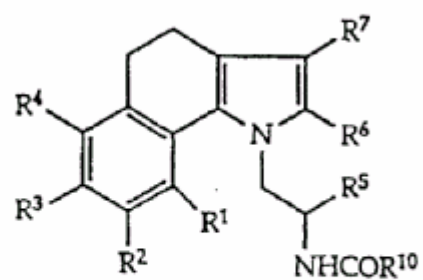
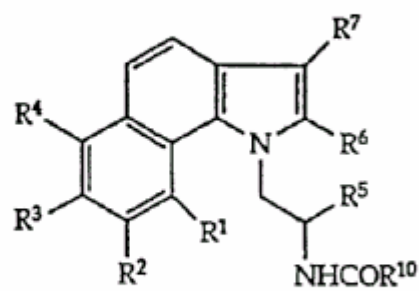


Схема 2

Ia



IIa21



IIa22

Таблица 1

	а	б	в
Бушпирон	19,50	3700,0	990,0
NAN-190	0,56	1800,0	581,0
5HT	1,50	9,5	1730,0
Метерголин	4,80	5,5	64,9
mCPP	227,00	53,0	319,0
RU 24969	8,0	159,0	2500,0
CP 93129	1620,00	2780,0	29200,0
Ритансерин	5750,00	37,0	3,1
Пиренперон	2879,00	37,0	2,9
3	2830	11,4	2160
4	3230	49,3	2170
5	2560	20,2	591
7	2160	24,0	1200
21	1350	56,6	2540
22	1590	30,4	1400
23	347	45,2	3340
28	1070	78,7	1630
30	298	58,1	479
31	337	28,1	874
32	139	18,0	1666
34	1620	107,0	2640
53	1100	308,0	11300
54	825	116,0	2590
55	1260	371,0	8350
59	97	23,8	1510
64	384	85,4	773
67	1750	146,0	1070
69	3460	143,0	854

Таблица 2

	а	б	в
1	5,66	8,49	7,27
2	5,39	9,44	8,03
3		8,16	7,12
8	5,34	8,63	7,18
9	5,56	8,29	7,46
12	5,00	8,00	6,94
14	5,00	7,78	7,62
17	5,00	7,74	6,25
25	5,00	7,38	6,26
26	5,25	7,58	7,17
37	5,32	7,45	6,51
44	5,73	7,10	6,57
50	5,62	6,97	6,35

Таблица 3

Пример №	ED ₅₀ (мг/кг, подкожно)
1	0,90
2	0,50
3	1,20
4	2,70
5	3,20

Таблица 4

	мг/таблетку
Активное вещество	100
Лактоза порошкообразная	95
Кукурузный крахмал белый	35
Поливинилпирролидон	8
Na-карбоксиметилированный крахмал	10
Стеарат магния	2
Вес таблетки	250

Таблица 5

	мг/таблетку
Активное вещество	200
Лактоза порошкообразная	100
Кукурузный крахмал белый	64
Поливинилпирролидон	12
Na-карбоксиметилированный крахмал	20
Стеарат магния	4
Вес таблетки	400

Таблица 6

	мг/капсулу
Активное вещество	50
Лактоза кристаллическая	60
Микрокристаллическая целлюлоза	34
Тальк	5
Стеарат магния	1
Вес капсулы	150

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
