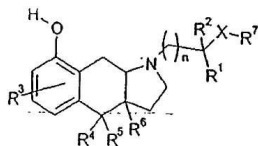


Даний винахід стосується нових заміщених похідних 2,3,4,9,9а-гексагідро-8-гідрокси-1Н-бенз[ф]індолу, способу їх одержання та їхнього застосування як лікарських засобів.

У винаході пропонуються похідні індолу загальної формули I



1

де

X позначає простий зв'язок, -O-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- чи -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-,

R<sup>1</sup> означає водень, метил, етил чи феніл,

R<sup>2</sup> означає водень чи метил,

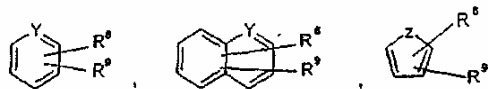
R<sup>3</sup> означає водень, F, Cl, Br, гідрокси- або метоксигрупу,

R<sup>4</sup> означає водень, метил чи етил,

R<sup>5</sup> означає водень, метил чи етил,

R<sup>6</sup> означає водень, метил чи етил,

R<sup>7</sup> означає трет-бутил, циклогексил



n означає ціле число 0 чи 1,

Y означає N або CH,

Z означає O, NH чи S,

R<sup>8</sup> означає водень, метил, F, Cl, Br чи метоксигрупу,

R<sup>9</sup> означає водень, метил, F, Cl, Br чи метоксигрупу.

Об'єктом винаходу є, серед іншого, окремі стереоізомери, їхні суміші, а також відповідні фізіологічно прийнятні кислотні-адитивні солі з неорганічними або органічними кислотами, такими, як HCl чи HBr.

Об'єктом винаходу є також енантіомерні сполуки і відповідні рацемати. Кращими є відповідні транс-похідні.

Пропоновані сполуки є новими. З рівня техніки відомі 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл-, відповідно (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкініл-2,3,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індоли [WO 91/00856, CH. Lin та ін., J. Med. Chem, 1993, 36, 1069-1083]. Ці сполуки мають властивості D<sub>2</sub>- і 5-HT<sub>1A</sub>-агоністів і використовуються для лікування ряду психічних захворювань, а також захворювань, пов'язаних з обміном речовин. Однак пропоновані згідно з винаходом аралкіл-, арилоксіалкіл-, алкокси-, циклоалкілалкільні і 1-бутилалкільні сполуки в цих публікаціях не описані.

Біологічні властивості

З нинішнього рівня техніки відомо, що викликані гіпоглікемією, гіпоксією, аноксією, травмами й ішемією ушкодження клітин і порушення функцій частково зумовлені підвищеною синаптичною активністю. З допомогою серії експериментів можна підтвердити, що такі гіпоглікемічний та гіпоксичний стани спричиняють масову деполяризацію уражених клітин. Унаслідок такої деполяризації у свою чергу відбувається патогенне зростання рівня внутрішньоклітинного кальцію, а в нервових тканинах додатково відбувається підвищене вивільнення амінокислот, що володіють функцією збудження (амінокислот-збудників). Залежний від різниці потенціалів натрієвий канал відіграє вирішальну роль у цьому каскаді. Тому за рахунок його блокади можна перешкоджати деполяризації клітин, у результаті чого знижується потік кальцію залежними від різниці потенціалів кальцієвими каналами і, водночас, також каналами NMDA-рецепторів у нервовій тканині. Крім того, зменшення припливу іонів натрію в клітину перешкоджає роботі механізму кальцій/натрієвого обміну в зворотному напрямку і надходженню в клітину кальцію. Знижений приплив іонів натрію в клітину перешкоджає ще й транспорті глутамату, який працює у зворотному напрямку, а також вивільненню глутамату [C. P. Taylor і B. S. Meldrum, Trends Pharmacol. Sci., 16, 309-316 (1995); J. Urenjak і T. P. Obrenovitch, Am. Soc. Pharmacol. 48, 21-67 (1996)].

Розглянуті сполуки є блокаторами залежного від різниці потенціалів натрієвого каналу. Вони являють собою сполуки, що конкурентно чи неконкурентно витісняють батрахотоксин (BTX) з високої афінності (K<sub>i</sub> < 1000nM) із сайту зв'язування в натрієвому каналі. Такі сполуки характеризуються "залежністю від споживання" (use-dependency) при блокаді натрієвих каналів, тобто для зв'язування сполук з натрієвим каналом натрієві канали спочатку слід активувати. Максимальної блокади натрієвих каналів можна досягти тільки після їхньої повторної стимуляції. Унаслідок цього сполуки переважно зв'язуються з тими натрієвими каналами, що активовані сильніше. Завдяки цьому сполуки мають здатність виявляти свою дію переважно в тих ділянках організму, що піддані патологічній надстимуляції.

Тест-системою для визначення блокувальної дії щодо натрієвого каналу є BTX-зв'язування з натрієвим каналом [S. W. Postma і W. A. Catterall, Mol. Pharmacol. 25, 219-227 (1984)], а також експерименти типу "петч-кламп" (фіксація потенціалу), за допомогою яких можна встановити, що сполуки за винаходом

блокують стимульований електричною напругою натрієвий канал "залежним від застосування" чином [W. A. Catteral, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)].

Крім того, нейрозахисну дію сполук за винаходом можна визначити за блокадою індукованого вератридином вивільнення глутамату [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragnic, F. Orrego, Brain Res., 461., 377-380 (1988)]. Вератридин являє собою токсин, який тримає натрієвий канал постійно у відкритому стані, що спричиняє підвищений приплив іонів натрію в клітину. Цей потік натрію, що переміщається вищеописаним каскадом, спричиняє підвищене вивільнення глутамату в нервовій тканині. Сполуки за винаходом є антагоністами цього вивільнення глутамату.

Антиконвульсивні властивості сполук за винаходом визначають по захисній дії щодо конвульсій, викликаних максимально допустимим електрошоком, у дослідях на мишах [M. A. Rogawski і R. J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)], а нейрозахисні властивості визначають по захисній дії в дослідях з використанням MCAO-моделі на пацюках [U. Pschorn і A. J. Carter, J. Stroke Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)].

Крім того, є дані про те, що блокатор натрієвих каналів може застосовуватися для лікування циклофренії (маніакально-депресивного психозу) [J. R. Calabrese, C. Bowden, M. J. Woysville, Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (за ред. D. E. Bloom і D. J. Kupfer), 1099-1111, New York, вид-во Raven Press Ltd.].

Таким чином, було встановлено, що 1,2,3,4,5,6-гексагідро-2,6-метан-3-бензазоцин-10-оли загальної формули I можуть застосовуватися при захворюваннях, причиною яких є порушення функцій, зумовлене гіпербудженням. До них належать такі хвороби, як аритмії, спазми, серцеві ішемії й ішемії головного мозку, а також нейродегенеративні захворювання різного походження, до яких належать, зокрема, епілептичний статус, гіпоглікемія, гіпоксія, аноксія, травми головного мозку, набряк головного мозку, інсульт головного мозку, перинатальна асфіксія, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Хантингтона, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, циклофренія, гіпотонія, інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму, стенокардія, болі різних видів, відповідно до етіологій, такі, наприклад, як ноцицептивний біль з порушенням больових рецепторів при наступному проходженні імпульсів у ЦНС чи невропатичний біль унаслідок ушкоджень периферичної і центральної нервової системи (наприклад, унаслідок ампутації, паралегії, оперізувального лишаю або діабетичної поліневропатії), болі, зумовлені функціональними порушеннями, такі, наприклад, як мігрені, викликані порушенням регуляції судин, болі у спині внаслідок тілесних ушкоджень, включаючи психосоматичні процеси, такі, наприклад, як активація симпатичного нерва в стані страху, м'язовий спазм при емоційному стресі. Відповідно до цього зазначені сполуки призначено насамперед для застосування як місцевих анестетиків.

Приклади композицій

1. Таблетки Склад:

активна речовина за винаходом	20мас.частин
стеаринова кислота	6мас.частин
виноградний цукор	474мас.частини

Із зазначених інгредієнтів звичайним способом виготовляють таблетки по 500мг. У разі потреби кількість активної речовини можна збільшити або зменшити і, відповідно, можна змінити в той чи інший бік кількість виноградного цукру.

2. Суппозиторії Склад:

активна речовина за винаходом	100мас.частин
лактоза у формі порошку	45мас.частин
олія какао	155мас.частин

Із зазначених інгредієнтів звичайним способом виготовляють суппозиторії вагою 1,7г.

3. Інфузійні розчини

Пропоновану згідно з винаходом активну речовину у фармацевтично ефективній кількості за відомими способами вводять, наприклад, у відомі інфузійні фізіологічно прийнятні вихідні розчини, наприклад у 5%-ий розчин ксиліту або маніту.

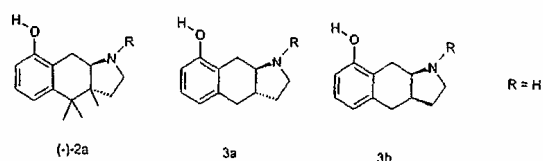
4. Порошки для інгаляції

Микронізованою порошковою активною речовиною (сполука формули 1, розмір часток приблизно 0,5-7мкм) у кількості 5мг, необов'язково з додаванням микронізованої лактози, заповнюють твердожелатинні капсули. Порошок розпорошують за допомогою звичайних інгаляторів, відомих, наприклад, із заявки DE-A 3345722, включеної в даний опис як посилання.

Способи одержання

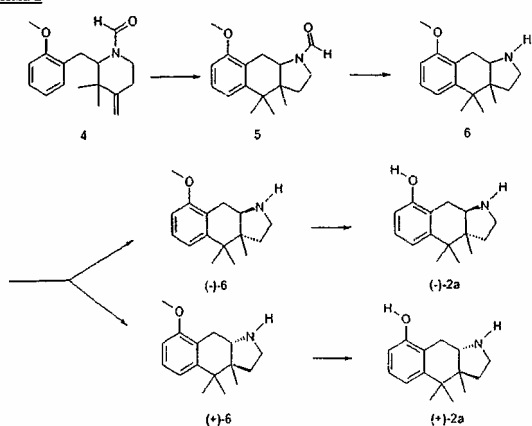
Ключовими сполуками в синтезі є нор-гексагідро-1Н-бенз[*f*]індоли (сполуки 2a), подані в даному описі у формі відповідних (-)-енантіомерів, а також сполуки 3a і 3b.

Схема 1



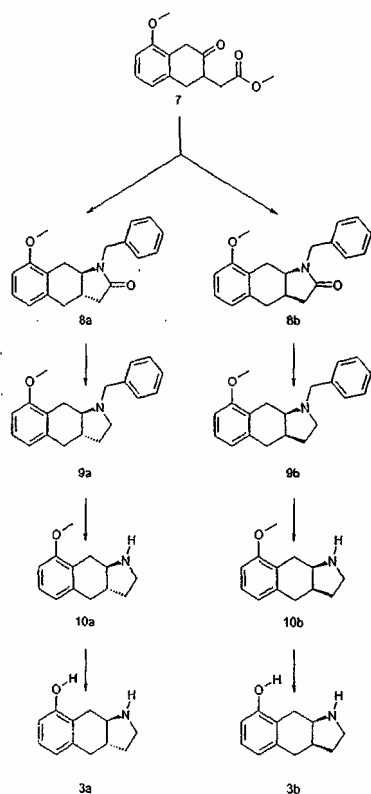
Сполуку 2a одержують за способом, поданим на схемі 2.

Схема 2



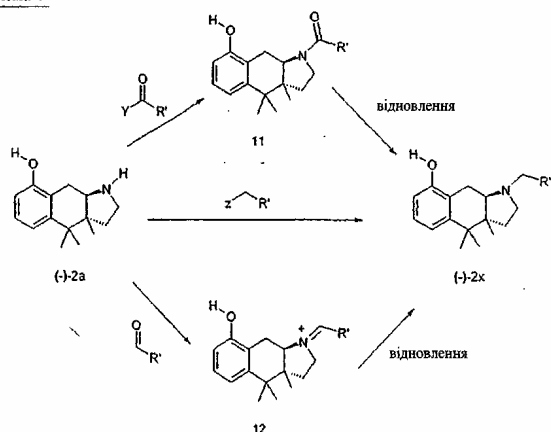
Синтез сполук 3a і 3b здійснюють аналогічно до способу, описаного в заявці WO 91/00356. Синтез проілюстровано на схемі 3.

Схема 3



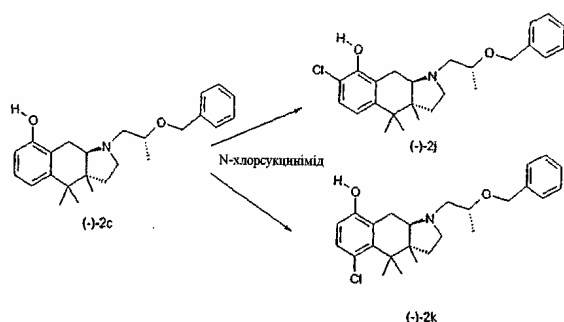
Уведення N-замісників здійснюють взаємодією ключових сполук 2a, 3a і 3b з ацилювальними агентами з одержанням проміжних сполук 11 та їх наступним відновленням або прямим алкілуванням ключових сполук 2a, відповідно 3a чи 3b алкілувальними агентами або взаємодією з альдегідами з одержанням сполуки 12 і наступним відновленням. На схемі 4 цю технологію проілюстровано на прикладі ключової сполуки (-)-2a.

Схема 4



Потім пропоновані згідно з винаходом сполуки можна буде отримати регіоселективно шляхом заміщення в бензіндольній частині структури. На схемі 5 наведено відповідний приклад для сполуки (-)-2b.

Схема 5



Інші варіанти здійснення способу очевидні для фахівця, виходячи з даного опису. Однак слід зазначити, що ці приклади і відповідні розділи опису є ілюстративними і не обмежують обсягу винаходу.

#### Приклади

##### Приклад 1

транс-1-форміл-8-метокси-3а, 4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (5)

До суспензії з 88,0г (0,66моля) трихлориду алюмінію в 420мл абсолютного дихлорметану при температурі в інтервалі 0 - 5°С краплями протягом 2год додають розчин 60,1г (0,22моля) N-форміл-2-(2'-метоксифеніл)метил-3,3-диметил-4-метилєн-піперидину (4) у 200мл дихлорметану. Суміш витримують протягом 3 год при 5°С для завершення реакції і потім зливають на 800мл льоду. Органічну фазу відокремлюють, а водну фазу ще двічі екстрагують, відповідно, 250мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази сушать над  $MgSO_4$  і розчинник відганяють у вакуумі. Залишок хроматографують на селікагелі (500г селікагелю, розчинник: оцтовий ефір). У результаті одержують 36,0г (60%) транс-1-форміл-8-метокси-3а, 4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (5) у формі олії.

##### Приклад 2

транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (6)

9,6г (35ммолів) транс-1-форміл-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (5) розчиняють у 75мл н-пропанолу і змішують з 25мл концентрованої соляної кислоти та 15мл води. Потім нагрівають протягом 12год зі зворотним холодильником, спирт відганяють у вакуумі і розводять 800мл води. Один раз екстрагують 150мл оцтового ефіру (відкидають), водну фазу підлучують гідроксидом натрію і тричі екстрагують оцтовим ефіром порціями по 200мл. Об'єднані органічні фази сушать над  $MgSO_4$  і розчинник відганяють у вакуумі. У результаті одержують 8,6г (100%) транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (6) у формі олії.

##### Приклад 3

Малат (-)-1R-транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)-6MA) і малат (+)-1S-транс-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)-6MA)

8,6м (35ммолів) транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (6) розчиняють у 89мл метанолу і змішують з розчином 8,5г (63ммолі) L-(-)-яблучної кислоти в 85мл метанолу. Потім перемішують протягом 1год при кімнатній температурі, випалі кристали відокремлюють вакуум-фільтрацією і перекристалізують із 200мл метанолу. Таким шляхом одержують 4,8г (35%) малата (-)-1R-транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)-6MA),  $t_{пл}$  214°С,  $[α]_D^{25} = -42,5°$  (с = 1, метанол).

Матковий розчин концентрують, підлучують концентрованим аміаком і двічі екстрагують оцтовим

ефіром порціями по 200мл. Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник відганяють у вакуумі. Потім з використанням D-(+)-яблучної кислоти виділяють малат (+)-1S-транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)-6МА).

Вихід: 3,5г (25%),  $t_{\text{пл}}$  214°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46,1^\circ$  (с = 1, метанол).

Приклад 4

Гідробромід (-)-1R-транс-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)-2аBr) 4,8г (12,8ммоль) малату (-)-1R-транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)-6МА) спочатку за допомогою концентрованого аміаку переводять у вільну основу. Потім змішують з 8мл води і 25мл 62%-го бромистого водню і нагрівають протягом 3год зі зворотним холодильником. Потім концентрують у вакуумі, осад перекристалізують із 30мл ацетону.

Вихід: 3,9г (98%),  $t_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -68,4^\circ$  (с = 1, метанол).

Аналогічно до прикладу 4 одержують гідробромід (+)-1R-транс-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)-2аBr).

З цією метою використовують 19,3г (51ммоль) малату (+)-1R-транс-8-метокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)-6МА).

Вихід: 14,4г (91%),  $t_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +70,0^\circ$  (с = 1, метанол).

Приклад 5

транс-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол-2-он (8а) і цис-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол-2-он (8б)

3,6г (14,5ммоль) метилові ефіри (±)-1,2,3,4-тетрагідро-5-метокси-3-оксо-2-нафталіноцтової кислоти (7) і 7,8г (73ммоль) бензиламіну розчиняють у 50мл ТГФ і 50мл метанолу. Потім охолоджують до 0°C, підкисляють оцтовою кислотою до pH = 4,5 і перемішують протягом 30хв. Після цього перемішують з 1,8г (29ммоль) ціаноборогідриду натрію і протягом 3 днів перемішують при кімнатній температурі. Реакцію в суміші припиняють додаванням 20%-ої натрової луговини, а органічний розчинник відганяють у вакуумі. Потім тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 150мл, об'єднану органічну фазу один раз промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник відганяють у вакуумі. Осад хроматографують на селікагелі (приблизно 1000г селікагелю, оцтовий ефір/циклогексан у співвідношенні 1:1). У результаті одержують 0,5г (10%) сполуки 8а і 1,1г (25%) сполуки 8б у формі олії.

Приклад 6

цис-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (9b)

0,51г (13,4ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  попередньо вводять у 5мл ТГФ, охолоджують до 0°C і краплями додають розчин 1,0г (3,3ммоль) цис-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-[f]-бенз[м]індол-2-ону (8b) у 20мл ТГФ. Потім протягом 5год нагрівають зі зворотним холодильником, охолоджують до кімнатної температури і змішують з 100мл насиченого розчину сульфату натрію. Після цього тричі екстрагують оцтовим ефіром порціями по 100мл, об'єднану органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник відганяють у вакуумі. Осад суспендують у 15мл метанолу, нерозчинні компоненти відокремлюють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. У результаті одержують 0,5г (52%) сполуки 9b у формі олії.

Аналогічно до прикладу 6 одержують транс-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (9а).

З цією метою використовують 0,21г (5,5ммоль)  $\text{LiAlH}_4$  і 0,5г (1,6ммоль) транс-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол-2-ону (8а).

Вихід: 0,4г (85%).

Приклад 7

цис-(±)-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (10b)

1,7г (5,8ммоль) цис-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (9b) розчиняють у 35мл метанолу і гідрують при 20°C і тиску водню 5бар у присутності 0,2г Pd/C (10%-го). Через 5год фільтрують на селікагелі, а розчинник відганяють у вакуумі. У результаті одержують 1,2г (100%) сполуки 10b у формі олії.

Аналогічно до прикладу 7 одержують транс-(±)-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індол (10а).

З цією метою використовують 0,47г (1,6ммоль) транс-(±)-1-бензил-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (9а). У результаті одержують 0,32г (100%) сполуки 10а у формі олії.

Приклад 8

Гідробромід цис-(±)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3bBr)

0,55г (2,7ммоль) цис-(±)-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (10b) додають до 6мл води і 12мл концентрованої бромистоводневої кислоти і нагрівають протягом 20год зі зворотним холодильником. Потім концентрують у вакуумі, осад ще раз розчиняють у 10мл етанолу і розчинник повторно відганяють у вакуумі. У результаті одержують 0,69г (95%) кінцевого продукту у формі гідроброміду.

Аналогічно до прикладу 8 одержують гідробромід транс-(±)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3aBr).

З цією метою використовують 0,32г (1,6ммоль) транс-(±)-8-метокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (10а).

Вихід: 0,41г (95%).

Приклад 9

Гідрохлорид (-)-(1R,2'R-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу((-)-2bHCl)

4,65г (15ммоль) (-)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-

2aHBr) і 5,0г (39ммолів) тріетиламіну розчиняють у 35мл дихлорметану і через 30хв краплями додають розчин 3,6г (18ммолів) хлорангідриду (+)-R-2-бензилоксипропіонової кислоти в 10мл дихлорметану. Протягом 2год перемішують при кімнатній температурі, змішують з 20мл 2н. соляної кислоти, а органічну фазу відокремлюють. Потім органічну фазу сушать над  $MgSO_4$  розчинник відфільтровують під вакуумом, а залишок розчиняють у 60мл тетрагідрофурану. До цього розчину додають 1,9г (50ммолів)  $LiAlH_4$ , при цьому температура підвищується до 35°C Після витримування протягом 1год змішують з 20мл 40%-го розчину тартрату амонію, органічну фазу відокремлюють і двічі екстрагують оцтовим ефіром порціями по 100мл. Об'єднані органічні фази сушать над  $MgSO_4$ , а розчинник відфільтровують під вакуумом. Залишок розчиняють у 50мл ацетону і за допомогою ефірної соляної кислоти осаджують гідрохлорид. Кристали відокремлюють і промивають ацетоном.

Вихід: 2,8г (45%),  $t_{пл}$  236°C,  $[a]_D^{25} = (-)124,3^\circ$  (с = 1, метанол).

Аналогічно прикладу 9 одержують такі сполуки:

гідрохлорид (-)-(1R,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2сHCl):

з цією метою використовують 5,9г (19ммолів) гідроброміду (-)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2aHBr) і 3,8г (19ммолів) хлорангідриду (-)S-2-бензилоксипропіонової кислоти,

вихід: 3,2г (40%),  $t_{пл}$  >250°C,  $[a]_D^{25} = (-)11,9^\circ$  (с = 1, метанол);

гідрохлорид (+)-(1S,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2bHCl):

з цією метою використовують 1,6г (5ммолів) гідроброміду (+)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aBr) і 1,0г (5ммолів) хлорангідриду (-)S-2-бензилоксипропіонової кислоти,

вихід: 1,3г (63%),  $t_{пл}$  236°C,  $[a]_D^{25} = (+)124,8^\circ$  (с = 1, метанол);

гідрохлорид (+)-(1S,2'R)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2сHCl):

з цією метою використовують 1,6г (5ммолів) гідроброміду (+)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aBr) і 1,0г (5ммолів) хлорангідриду (+)-R-2-бензилоксипропіонової кислоти,

вихід: 1,0г (48%),  $t_{пл}$  >250°C,  $[a]_D^{25} = (+)12,7^\circ$  (с = 1, метанол);

гідрохлорид (+)-(1I,2'S)-транс-8-гідрокси-1-(2'-метокси-2"-феніл)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2dHCl):

з цією метою використовують 1,6г (5ммолів) гідроброміду (+)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aBr) і 0,9г (5ммолів) хлорангідриду (+)-S-2-метоксифенілоцтової кислоти,

вихід: 0,9г (45%),  $t_{пл}$  >250°C,  $[a]_D^{25} = (+)174,2^\circ$  (с = 1, метанол);

гідрохлорид(-)-(1R-транс-8-гідрокси-1-(2'-фенокси)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу((-)2eHCl):

з цією метою використовують 1,6г (5ммолів) гідроброміду (-)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2aHBr) і 0,8г (6ммолів) хлорангідриду 2-феноксиоцтової кислоти,

вихід: 0,9г (46%),  $t_{пл}$  248°C,  $[a]_D^{25} = (-)69,3^\circ$  (с = 1, метанол);

гідрохлорид(+)-(1S)-транс-8-гідрокси-1-(2'-фенокси)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2eHCl):

з цією метою використовують 1,6г (5ммолів) гідроброміду (+)-1S-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aHBr) і 0,8г (6ммолів) хлорангідриду 2-феноксиоцтової кислоти,

вихід: 1,2г (62%),  $t_{пл}$  254°C,  $[a]_D^{25} = (+)71,5^\circ$  (с = 1, метанол);

оксалат транс- (±)-8-гідрокси-1-(2'-(2"-фенокси)етокси)етил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3eOX):

з цією метою використовують 0,2г (0,74ммоль) гідроброміду транс(±)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3aBr) і 0,2г (0,93ммоль) хлорангідриду 2-(2'-фенокси)етокси)оцтової кислоти, при цьому основу переводять в оксалат за допомогою ефірної щавлевої кислоти,

вихід: 0,16г (55%),  $t_{пл}$  181°C;

оксалат цис-(±)-8-гідрокси-1-(2'-(2"-фенокси)етокси)етил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3fOX):

з цією метою використовують 0,63г (2,3ммоль) гідроброміду цис(±)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3bHBr) і 0,5г (2,6ммоль) хлорангідриду 2-(2'-фенокси)етокси)оцтові кислоти, при цьому основу переводять в оксалат за допомогою ефірної щавлевої кислоти,

вихід: 0,3г (33%),  $t_{пл}$  176°C.

Приклад 10

Гідрохлорид (+)-(1S,2'S)-транс-1-(2'-(2",6"-дифторбензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+) 2fHCl)

1,46г (4,7ммоль) гідроброміду (+)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aHBr) і 1,0г (4,6ммоль) (-)-S-2-(2',6'-дифторбензилокси)пропіонової кислоти розчиняють у суміші з 50мл тетрагідрофурану і 50мл дихлорметану і змішують з 0,8г бензотріазолу та 4мл етилдіізопропіламіну. Потім додають 0,9 у ТБТУ (тетрафторборат О-(1Н-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-

тетраметилуронію) і перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють у вакуумі, залишок змішують з 100 мл ефіру оцтової кислоти та екстрагують один раз 100 мл насиченого розчину гідрокарбонату калію і 100 мл 1 н. розчину соляної кислоти відповідно. Органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник відганяють у вакуумі. Залишок розчиняють у 20 мл тетрагідрофурану і змішують з 0,5 г (13 ммолів)  $\text{LiAlH}_4$ . Далі витримують протягом 1 год при  $50^\circ\text{C}$ , змішують з 50 мл 40%-го розчину тартрату амонію, органічну фазу відокремлюють і двічі екстрагують оцтовим ефіром порціями по 100 мл. Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник відганяють у вакуумі. Залишок розчиняють у 50 мл ацетону і за допомогою ефірної соляної кислоти осаджують гідрохлорид. Кристали відокремлюють і промивають ацетоном.

Вихід: 1,3 г (63%),  $t_{\text{пл}} 242^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+)116,4^\circ$  ( $c = 1$ , метанол).

Аналогічно до прикладу 10 одержують такі сполуки:

гідрохлорид  $(-)-(1R,2'S)\text{-транс-1-(2'-(2'',6''-дифторбензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2gC17HCl)}$ :

з цією метою використовують 1,5 г (4,7 ммоль) гідроброміду  $(-)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2aBr)}$  і 1,0 г (4,6 ммоль)  $(-)-S\text{-2-(2',6'-дифторбензилокси)пропіонової кислоти}$ ,

вихід: 1,3 г (63%),  $t_{\text{пл}} 260^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (-)33,8^\circ$  ( $c = 1$ , метанол);

оксалат  $(1R,2'S)\text{-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3сОХ)}$ :

з цією метою використовують 0,2 г (0,74 ммоль) гідроброміду  $\text{транс-(}\pm\text{)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3aBr)}$  і 0,13 г (0,74 ммоль)  $(-)-S\text{-2-(бензилокси)пропіонової кислоти}$ , при цьому основу переводять в оксалат за допомогою ефірної щавлевої кислоти,

вихід: 0,13 г (46%),  $t_{\text{пл}} 193^\circ\text{C}$ ;

оксалат  $(1R,2'S)\text{-цис-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3dОХ)}$ :

з цією метою використовують 0,46 г (1,7 ммоль) гідроброміду  $\text{цис-(}\pm\text{)-8-гідрокси-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу (3bHBr)}$  і 0,31 г (1,7 ммоль)  $(-)-S\text{-2-(бензилокси)пропіонової кислоти}$ , при цьому основу переводять в оксалат за допомогою ефірної щавлевої кислоти,

вихід: 0,25 г (38%).

Приклад 11

Гідрохлорид  $(-)-(1R\text{-транс-8-гідрокси-1-(2'-(2''-фенокси)етокси)етил-3а, 4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу((-)2hHCl)}$

3,1 г (10 ммолів) гідроброміду  $(-)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2aBr)}$  і 2,2 г (11 ммолів)  $2\text{-(2-фенокси)етоксіетилхлориду}$  розчиняють у 50 мл диметилформаміду (ДМФ), додають каталітичну кількість  $\text{KI}$  і 3 г карбонату натрію. Суміш нагрівають протягом 57 год зі зворотним холодильником. Потім вакуум-фільтрацією відокремлюють неорганічні солі і розчинник відганяють у вакуумі. Залишок розчиняють у 100 мл води, екстрагують тричі оцтовим ефіром порціями по 100 мл і об'єднані органічні екстракти промивають ще раз у 50 мл води, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник відганяють у вакуумі. Залишок фільтрують крізь невелику силікагельну колонку (25 г силікагелю, 300 мл оцтового ефіру), розчиняють в ацетоні і за допомогою ефірної соляної кислоти осаджують гідрохлорид.

Вихід: 3,3 г (76%),  $t_{\text{пл}} 186^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (-)72,1^\circ$  ( $c = 1$ , метанол)

Аналогічно до прикладу 11 одержують такі сполуки:

гідрохлорид  $(+)-(1S)\text{-транс-8-гідрокси-1-(2-(2''-фенокси)етокси)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2hHCl)}$ :

з цією метою використовують 3,1 г (10 ммолів) гідроброміду  $(+)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aHBr)}$  і 2,2 г (11 ммолів)  $2\text{-(2-фенокси)етоксіетилхлориду}$ ,

вихід: 3,2 г (74%),  $t_{\text{пл}} 186^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+)71,4^\circ$  ( $c = 1$ , метанол);

гідрохлорид  $(+)-(1S)\text{-транс-8-гідрокси-1-(2'(2''-(8'''-хінолінокси)етокси)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2iHCl)}$ :

з цією метою використовують 1,25 г (4 ммоль) гідроброміду  $(+)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2aHBr)}$  і 1,2 г (4 ммоль)  $2\text{-(2'-(8''-хінолінокси)етокси)етилхлориду}$ ,

вихід: 0,8 г (40%),  $t_{\text{пл}} 167^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (+)44,2^\circ$  ( $c = 1$ , метанол);

$(-)-(1R\text{-транс-8-гідрокси-1-(2-(2'-(8'''-хінолінокси)етокси)етил-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2i)}$ :

з цією метою використовують 1,25 г (4 ммоль) гідроброміду  $(-)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2aBr)}$  і 1,2 г (4 ммоль)  $2\text{-(2'-(8''-хінолінокси)етокси)етилхлориду}$ , при цьому вільна основа перекристалізують з оцтового ефіру/циклогексану,

вихід: 0,7 г (39%),  $t_{\text{пл}} 163^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = (-)84,8^\circ$  ( $c = 1$ , метанол).

Приклад 12

Гідрохлорид  $(+)-(1R)\text{-транс-1-(3-фураніл)метил-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу((+)2iHCl)}$

0,93 г (4 ммоль)  $(+)-1R\text{-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((+)2a)}$  і 0,6 мл (7,2 ммоль) фураніальдегіду розчиняють у 10 мл метанолу, змішують з молекулярним ситом і перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Потім молекулярне сито відфільтровують і фільтрат змішують з 0,31 г (5 ммолів) ціаноборогідриду натрію і 1,2 мл крижаної оцтової кислоти. Суміш залишають на ніч, а потім змішують з 20 мл 4 н. соляної кислоти і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в ацетоні і

за допомогою ефірної соляної кислоти осаджують гідрохлорид.

Вихід: 0,7г (50%),  $t_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = (+)99,8^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол).

Аналогічно до прикладу 12 одержують гідрохлорид (-)-(1R)-транс-1-(3-фураніл)метил-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2iHCl).

З цією метою використовують 0,93г (4ммолі) (-)-1R-транс-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2а) і 0,6мл (7,2ммоль) фуранілальдегіду.

Вихід: 0,7г (50%),  $t_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = (-)102,3^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол).

Приклад 13

Гідрохлорид (-)-(1R,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-7-хлор-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2iHCl) і гідрохлорид (-)-(1R,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-5-хлор-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу((-)2kHCl)

1,0г (2,4ммоль) гідрохлориду (-)-(1R,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2сHCl) і 0,3г (2,5ммоль) N-хлорсукциніміду суспендують у 20мл крижаної оцтової кислоти і перемішують протягом 24год при кімнатній температурі, при цьому суспензія переходить у розчин. Потім цей розчин концентрують у вакуумі, залишок змішують з 100мл крижаного 2н. натрової луговини і тричі екстрагують струшуванням з оцтовим ефіром, використовуючи щоразу порції по 100мл. Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник відганяють у вакуумі. Потім осад хроматографують на оксиді алюмінію (дихлорметан/метанол у співвідношенні 19:1). Відповідні фракції концентрують, залишок розчиняють у 15мл ацетону і за допомогою ефірної соляної кислоти осаджують гідрохлорид. У результаті одержують 0,4г (37%) сполуки (-)-2iHCl,  $t_{пл} 218^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = (-)12,3^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол), і 0,44г (41%) сполуки (-)-2kHCl,  $t_{пл} > 250^{\circ}\text{C}$   $[\alpha]_D^{25} = (-) 14,4^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол).

Аналогічно до прикладу 13 одержують гідрохлорид (-)-(1R,2'R)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-7-хлор-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2lHCl) і гідрохлорид (-)-(1R,2'R)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-5-хлор-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2mHCl).

З цією метою використовують 0,42г (1,0ммоль) гідрохлориду (-)-(1R,2'S)-транс-1-(2'-бензилокси)пропіл-8-гідрокси-3а,4,4-триметил-2,3,3а,4,9,9а-гексагідро-1Н-бенз[ф]індолу ((-)2сHCl) і 0,13г (1,1ммоль) N-хлорсукциніміду. У результаті одержують 0,1г (22%) сполуки (-)-2lHCl,  $t_{пл} 234^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = (-)117,5^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол), і 0,17г (38%) сполуки (-)-2mHCl,  $t_{пл} 252^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = (-) 126,7^{\circ}$  ( $c = 1$ , метанол).

Заявка DE 19834714.6, на підставі якої подається клопотання про пріоритет за даною заявкою, включена в цей опис як посилання.