



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76451** (13) **C2**

(51) **МПК** (2006)

A61K 31/4045 (2006.01)

C07D 209/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4406

A61K 31/4409

A61K 31/506

A61K 31/4402

C07C 217/54 (2006.01)

C07C 323/01 (2006.01)

C07C 317/14 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

C07D 233/24 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

C07D 307/91 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-(2-АРИЛЕТИЛ)БЕНЗИЛАМІНИ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА 5-HT₆, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2003098796

(22) 15.03.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/US02/05115, 15.03.2002

(31) 60/279,928

(32) 29.03.2001

(33) US

(31) 60/329,449

(32) 15.10.2001

(33) US

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Чен Жаочжен, US, Коуен Майкл Філіп, US, Фішер Метью Джозеф, US, Гітлен Бруно, FR, Гілліг Джеймз Роналд, US, Маккоуан Джефферсон Рей, US, Міллер Шон Крістофер, US, Шаус Джон Менерт, US

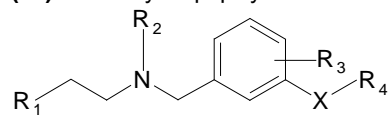
(73) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ, US

(56) DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxybenzyl)-(4-ethoxy-phenethyl)-amine, IDE, BUCK: Database accession no. 3365864, XP002209139

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxybenzyl)-(3-ethoxy-phenethyl)-amine, Database accession no. 3365863, XP002209140

DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxybenzyl)-(2-ethoxy-phenethyl)-amine, IDE, BUCK: Database accession no. 3380345, XP002209141 WO 0034242 A, 15.06.2000 US 6187805 A, 13.02.2001

(57) 1. Сполука формули I



формула I

де

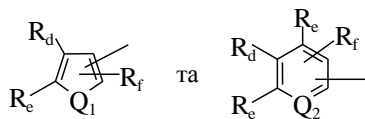
X вибраний із групи, що включає -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- та -C(O)-;

(13) **C2**

(11) **76451**

(19) **UA**

R_1 вибраний із групи, що включає феніл, незаміщений або заміщений 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; нафтил, незаміщений або заміщений 1-2 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу, трифторметил та нітрогрупу; імідазоліл; і радикал, вибраний з



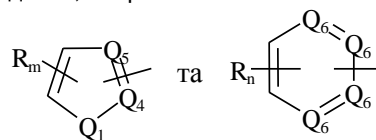
де Q_1 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_4 алкіл; і Q_2 - N=; де кожний з R_d , R_e та R_f незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу та трифторметил, або R_d та R_e (або один із R_e), разом із атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, незаміщене або заміщене 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, аміно-, (C_1 - C_4 алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; фенілокси-, бензилоксигрупу, -NHS(O)₂R_h, де R_h вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл; та -S(O)_pR_i, де p - 0, 1 або 2; та R_i вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; та R_f вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, трифторметил та галоген;

R_2 вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_3 алкіл;

R_3 вибраний із групи, що включає водень, фтор та метил;

R_4 вибраний із групи, що включає водень, аліл, C_2 - C_4 алкіл, фторований C_2 - C_4 алкіл, гексил, феніл, незаміщений або заміщений 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; нафтил; фенілсульфоніл, при-

чому фенільна група згаданого фенілсульфонілу є незаміщеною або заміщена 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу, трифторметил, нітрогрупу та феніл; бензил, причому фенільна група згаданого бензилу є незаміщеною або заміщена 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, ціано-, нітрогрупу, трифторметил та галоген; і радикал, вибраний з



де Q_3 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_4 алкіл; та Q_4 і Q_5 - CR_m, де кожний з R_m незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, галоген та трифторметил; або один чи обидва Q_4 та Q_5 є -N=; і де один або обидва Q_6 є -N=, у той час як інші є -CR_n; де кожний R_n незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціано-, нітрогрупу та трифторметил;

за умови, що R_4 не є фенілсульфонілом у разі, коли X є -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- або -C(O)-; та

фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки;

за умови, що дана сполука не є 3-етоксибензил-[2-(4-етоксибеніл)етил]аміном; 3-етоксибензил-[2-(3-етоксибеніл)етил]аміном; 3-етоксибензил-[2-(2-етоксибеніл)етил]аміном або N -[2-(3,4-диметоксибеніл)етил]-3-феноксибензиламіном.

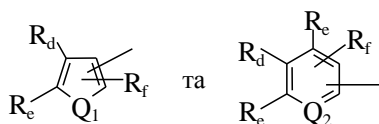
2. Сполука за п. 1, де X - O-.

3. Сполука за одним із пп. 1 або 2, де R_3 - водень.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де R_4 вибраний із групи, що включає фторований C_2 - C_4 -алкіл та феніл, незаміщений або заміщений однією-трьма групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R_1 - феніл, незаміщений або заміщений однією-трьма групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де R_1 - радикал, вибраний з



де Q_1 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₄ алкіл; і Q_2 - N=; де R_d та R_e (або один із R_e), разом із атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, незаміщене або заміщене 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C₁-C₄ алкоксикарбоніл, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, аміно-, (C₁-C₄ алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; фенілокси-, бензілоксигрупу, -NHS(O)₂R_h, де R_h вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; та -S(O)_pR_i, де p = 0, 1 або 2; та R_i вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; та R_f вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, трифторметил та галоген.

7. Сполука за п. 6, де R₁ - індол-3-іл, незаміщений або заміщений 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C₁-C₄ алкоксикарбоніл, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, аміно-, (C₁-C₄ алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; фенілокси-, бензілоксигрупу, -NHS(O)₂R_h, де R_h вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; та -S(O)_pR_i, де p = 0, 1 або 2 та R_i вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом.

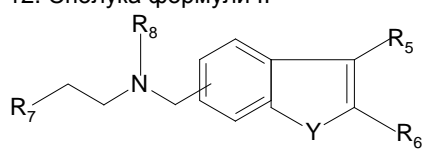
8. Сполука за п. 1, яка являє собою N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін.

9. Сполука за п. 1, яка являє собою гідрохлорид N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну.

10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятний розріджувач.

11. Спосіб лікування розладу, вибраного із групи, яка включає розлади пізнавальної здатності, розлади пам'яті, психози, шизофренію, розлади, що супроводжуються тривогою, та хворобу Альцгеймера, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки за п. 1.

12. Сполука формули II



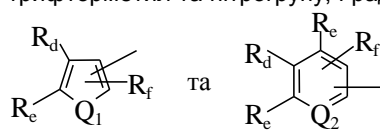
формула (II)

де

Y вибраний із групи, що включає O, NH та NR₉, де R₉ вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл, незаміщений або заміщений 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, галоген, бензілокси-, карбоксигрупу, C₁-C₄ алкоксикарбоніл, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, сульфоніламідо-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом;

R₅ та R₆ - водень або разом з атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, за умови, що R₅ та R₆ - водень, коли Y - NR₉;

R₇ вибраний із групи, що включає феніл, незаміщений або заміщений 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, галоген, бензілокси-, карбоксигрупу, C₁-C₄ алкоксикарбоніл, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, сульфоніламідо-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; нафтил, незаміщений або заміщений однією-двома групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу, трифторметил та нітрогрупу; і радикал, вибраний з



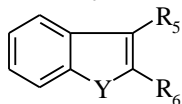
де Q_1 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₄ алкіл; і Q_2 - N=; кожний з R_d, R_e та R_f незалежно вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу та трифторметил, або R_d та R_e (або один із R_e), разом із атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, незаміщене або заміщене 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C₁-C₄ алкоксикарбоніл, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, аміно-, (C₁-C₄ алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, феніл, незаміщений або заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; фенілокси-, бензілоксигрупу, -NHS(O)₂R_h, де R_h вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та феніл; та -S(O)_pR_i, де p = 0, 1 або 2;

та R_i вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; та R_f вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, трифторметил та галоген;

R_8 вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_3 алкіл; та

фармацевтично прийнятні солі цієї сполуки.

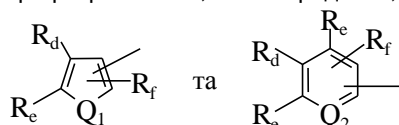
13. Сполука за п. 12, де складова



приєднана у 4 або 6 положенні.

14. Сполука за п. 13, де $Y = NR_9$.

15. Сполука за будь-яким із пп. 12-14, де R_7 вибраний із групи, що включає феніл, незаміщений або заміщений 1-3 групами, незалежно одна від одної вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; та радикал, вибраний з



де Q_1 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та - NR_9 -, де R_9 вибраний із групи, що включає водень

та C_1 - C_4 алкіл; $Q_2 = -N=$; де кожний з R_d , R_e та R_f незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу та трифторметил, або R_d та R_e (або один із R_e), разом із атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, незаміщене або заміщене 1-4 замісниками, незалежно один від одного вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N -(C_1 - C_4 алкіл)амід-, аміно-, (C_1 - C_4 алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; фенілокси-, бензилоксигрупу, - $NHS(O)_2R_h$, де R_h вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл; та - $S(O)_pR_i$, де $p = 0, 1$ або 2 ; та R_i вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та феніл, незаміщений або заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою або трифторметилом; та R_f вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, трифторметил та галоген.

16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 12-15 та фармацевтично прийнятний розріджувач.

17. Спосіб лікування розладів, вибраних із групи, що включає розлади пізнавальної здатності, шизофренію, розлади, що супроводжуються тривогою, та хворобу Альцгеймера, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективною кількістю сполуки за п. 12.

Цей винахід має відношення до галузі фармацевтичної та органічної хімії і стосується сполук, які є антагоністами рецептора 5-HT₆.

Рецептор 5-HT₆ є членом суперсімейства рецепторів серотоніну, сполучених із G-білком, і, подібно рецепторам 5-HT₄ та 5-HT₇, він позитивно сполучається з аденілатциклазою [1]. Рецептор 5-HT₆ пацюків вперше клонували у 1993 році [2,3], а про клонування людського гомолога, з яким згаданий рецептор має 89% спільну ідентичність послідовності, було повідомлено у 1996 році [4]. Локалізацію рецепторів 5-HT₆ у головному мозку пацюків досліджували шляхом кількісного визначення мРНК за допомогою назерн-блотингу та полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскриптазою (RT-PCR), імуногістохімічними та ауторадіографічними засобами [2, 3, 5, 6, 7, 8]. За допомогою цих методів високі рівні згаданого рецептора постійно знаходили у нюхових цибулинах, гіпокампі, смугастому тілі, прилеглому ядрі (nucleus accumbens) та кортикальних ділянках. У периферичних тканинах рецептори 5-HT₆ відсутні або рівень їхньої присутності є дуже незначним [2, 3].

На сьогодні немає відомих високоафінних, селективних агоністів рецептора 5-HT₆. Сам серотонін має лише помірну спорідненість до рецептора 5-HT₆ ($K_i=65$ нМ). Найбільш селективний агоніст, відомий на цей час, N,N-диметил-2-етил-5-метокситриптамін, має $K_i=81$ нМ і лише у 3,5 рази більшу селективність відносно рецептора 5-HT_{2A} [9].

Нещодавнє зацікавлення рецептором 5-HT₆ більшою мірою обумовлене спостереженням того, що декілька психотропних агентів є високоафінними антагоністами людського рецептора 5-HT₆ [4, 10]. До цих сполук належить амітриптилін (amitriptyline) ($K_i=65$ нМ) та атипіві антипсихотичні засоби клозапін (clozapine) ($K_i=9,5$ нМ), оланзапін (olanzapine) ($K_i=10$ нМ) та кветіапін (quetiapine) (33нМ). Жодна з цих сполук, однак, не є селективною. Першими селективними антагоністами рецептора 5-HT₆, про які було повідомлено, є Ro 04-6790 та Ro 63-0563. Придатність цих антагоністів обмежується їх помірною спорідненістю ($K_i=50$ нМ та 12нМ, відповідно) та поганими фармакокінетичними характеристиками [11]. Було повідомлено про ряд антагоністів рецептора 5-HT₆, останнім з яких є SB-271,046 [12]. Ця сполука має високу

афінність ($K_i=1,2\text{нМ}$), селективність (>200 -кратна відносно >55 рецепторів, ферментів та іонних каналів) та 80% біодоступність. Для дослідження зв'язування ліганду, міченого радіоактивним ізотопом, та авторадіографічних досліджень був використаний селективний ліганд, мічений радіоактивним ізотопом, [$^{125}\text{І}$]-SB-258,585 [13, 14]. Ці сполуки є придатними інструментами для передклінічних досліджень рецептора 5-HT₆.

Основна причина використання селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ для лікування порушення пізнавальної здатності базується на трьох розумних поясненнях: здатність селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ модулювати холінергічну та глутаматергічну функцію нервових клітин, результати клінічних досліджень впливу атипичних антипсихотичних засобів клозапіну та оланзапіну на пізнавальну здатність, активність селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ у разі моделювання пізнавальної здатності на тваринах.

Селективні антагоністи рецептора 5-HT₆ модулюють холінергічну та глутаматергічну функцію нервових клітин. Холінергічні та глутаматергічні системи нервових клітин відіграють важливу роль у пізнавальній функції. Відомо, що холінергічні нейронні шляхи є важливими для формування та процесу консолідації пам'яті. Антихолінергічні засоби, що діють на центральну нервову систему, порушують пізнавальну функцію у тварин та під час клінічних досліджень, і втрата холінергічних нейронів є одним із головних симптомів хвороби Альцгеймера. І, навпаки, відомо, що стимулювання холінергічної функції поліпшує пізнавальну активність. Обидва з двох існуючих на цей час схвалених засобів для лікування порушення пізнавальної здатності при хворобі Альцгеймера, такрин (tacrine) та донепезил (donepezil), є інгібіторами ацетилхолінестерази. Відомо також, що глутаматергічна система префронтальної зони кори головного мозку є залученою до пізнавальної функції [26, 27].

Було показано, що блокування функції рецептора 5-HT₆ викликає прохолінергічні ефекти *in vivo*. Введення (до судин головного мозку) паціюкам антисмислових олігонуклеотидів, спрямованих на послідовність рецептора 5-HT₆, викликало поведінкову реакцію (позіхання та потягування), яка блокувалась холінергічним антагоністом атропіном (atropine) [15]. Селективний антагоніст рецептора 5-HT₆ Ro 04-6790 викликав поведінкову реакцію (потягування) дозозалежним чином. Ця поведінкова реакція блокувалась антихолінергічними засобами скополаміном (scopolamine) та атропіном, що діють на центральну нервову систему, але не метилскополаміном (methylscopolamine), у дозах, які, як відомо, є периферично селективними [16]. Було показано також, що Ro 04-6790 блокує поведінкову реакцію (обертання), що викликається введенням скополаміну паціюкам з односторонніми пошкодженнями сірої речовини мозку та смугастого тіла (6-OH-DA). Цей засіб не блокував поведінкової реакції (обертання), що викликалась введенням L-ДОФА (L-3,4-діоксифенілаланін) або амфетаміну [17]. Ro 04-6790 реверсував викликані скополаміном порушення пізнавальної здатності при проведенні тестування з розпізнавання об'єкта, яке

представляє собою модель пізнавальної функції. Інший селективний антагоніст рецептора 5-HT₆, SB-271046, підсилював поведінкову реакцію (позіхання), що викликалась інгібітором холінестерази фізостигміном (physostigmine) [18]. Результати цих досліджень дозволяють висунути припущення про те, що екранування рецептора 5-HT₆ полегшує холінергічну передачу. Під час дослідження мікродіалізу *in vivo*. SB-271,046 (10мг/кг, підшкірно) підсилює вивільнення глутамату у префронтальній зоні кори головного мозку за посередництвом нервового механізму [25].

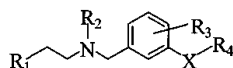
Результати клінічних досліджень впливу атипичних антипсихотичних засобів клозапіну та оланзапіну на пізнавальну функцію. Обидва атипичні антипсихотичні засоби, клозапін та оланзапін, є високоафінними, хоча і неселективними антагоністами рецептора 5-HT₆ [4]. З іншого боку, рісперидон (risperidone) та типовий антипсихотичний засіб галоперидол (haloperidol) не мають значної спорідненості до рецептора 5-HT₆. Клінічні різниці, що спостерігаються у разі цих наборів лікарських засобів, можуть бути віднесені на рахунок екранування рецептора 5-HT₆. Гольдберг (Goldberg) та інші повідомляли про відсутність благотворного впливу клозапіну на пізнавальну здатність під час проведення випробувань із використанням клозапіну для лікування невеликої групи (N=15) невиліковних хворих на шизофренію [19]. У протилежність до цього, Мельцер (Meltzer) та інші [20] під час проведення досліджень на дещо численнішій групі хворих на шизофренію (N=36) спостерігали поліпшення деяких аспектів нейрофізіологічної функції через шість тижнів та шість місяців після започаткування лікування клозапіном. У невиліковних хворих на шизофренію, що не піддавались лікуванню, клозапін був більш ефективним аніж плацебо щодо поліпшення пізнавальної функції за декількома показниками [21]. Цей ефект спостерігали через шість місяців і він стійко зберігався впродовж 12-місячних досліджень. Ефект оланзапіну, рісперидону та галоперидолу на пізнавальну функцію порівнювали під час проведення багатоцентрового, подвійного сліпого дослідження на хворих на шизофренію [22]. Група, що одержувала оланзапін, продемонструвала статистично значуще поліпшення пізнавальної функції порівняно із групами, що одержували галоперидол або рісперидон. Цей ефект був очевидним після 6-тижневого лікування і зберігався впродовж 54-тижневого дослідження. Результати досліджень на тваринах дозволяють висунути припущення про те, що ці ефекти можуть опосередковуватись вивільненням ацетилхоліну у префронтальній зоні кори головного мозку [23].

Активність селективних антагоністів рецептора 5-HT₆ на тваринних моделях пізнавальної функції. Завдяки нещодавній розробці селективних антагоністів рецептора 5-HT₆, Ro-04,6790 та SB-271,046, з'явилося декілька повідомлень щодо активності цих сполук у моделях пізнавальної функції. Селективний антагоніст рецептора 5-HT₆ SB-271046 поліпшував пізнавальну активність у разі тестування на водному лабіринті Морріка (Morris water maze) [24]. Ці результати співпадають із даними про те, що постійне введення антисмислових олігонуклео-

тидів, спрямованих на послідовність рецептора 5-HT₆, до судин головного мозку викликало поліпшення деяких показників пізнавальної активності у разі тестування на водному лабіринті Моріса [16]. Наслідком лікування SB-271,046 також було поліпшення деяких показників пізнавальної активності старих пацієнтів під час проведення поведінкового тесту з виробленням інструментального рефлексу при зміні просторового положення [24].

Сполуки за цим винаходом є селективними, високоафінними антагоністами рецептора 5-HT₆ і, таким чином, забезпечують можливість цінного лікування розладів, опосередкованих рецептором 5-HT₆.

Цей винахід надає сполуки формули I:



Формула I

де

X вибраний із групи, що включає -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- та -C(O)-;

R₁ вибраний із групи, що включає факультативно заміщений феніл, факультативно заміщений нафтил, факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем.

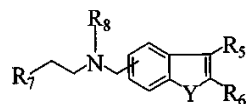
R₂ вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₃ алкіл;

R₃ вибраний із групи, що включає водень, фтор та метил;

R₄ вибраний із групи, що включає водень, аліл, C₂-C₄ алкіл, фторований C₂-C₄ алкіл, факультативно заміщений феніл, факультативно заміщений феніл сульфоніл, факультативно заміщений бензил та факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один або два гетероатоми, вибрані із групи, що включає азот, кисень та сірку, за умови, що R₄ не є факультативно заміщеним фенілсульфонілом у разі, коли X - -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- або -C(O)-; та

їхні фармацевтично прийнятні солі.

Цей винахід також надає сполуки формули II:



Формула II

де

Y вибраний із групи, що включає O, NH та NR₉, де R₉ вибраний із групи, що включає C₁-C₄ алкіл та факультативно заміщений феніл;

R₅ та R₆ - водень або разом з атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, за умови, що R₅ та R₆ - водень, коли Y - NR₉;

R₇ вибраний із групи, що включає факультативно заміщений феніл, факультативно заміщений нафтил, факультативно заміщений 5-6-членний

моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем;

R₈ вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₃ алкіл; та

їхні фармацевтично прийнятні солі.

Цей винахід надає також нові фармацевтичні композиції, що включають: сполуку формули I або II та фармацевтично прийнятний розріджувач.

Оскільки сполуки формули I та формули II є антагоністами рецептора 5-HT₆, згадані сполуки формули I та формули II є придатними для лікування різноманітних розладів. Так, за іншим варіантом втілення, цей винахід надає способи лікування розладів, пов'язаних із 5-HT₆, що включають: введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули I або формули II. Тобто цей винахід надає спосіб застосування сполуки формули I або формули II та її фармацевтичних композицій для лікування розладів, пов'язаних із 5-HT₆. Конкретніше, цей винахід надає спосіб лікування розладів, вибраних із групи, що включає розлади пізнавальної здатності, розлад пізнавальної здатності, пов'язаний із віком, незначне порушення пізнавальної здатності, депресивні розлади (у тому числі депресію, манію, маніакально-депресивні психози), психози (зокрема, шизофренію), розлади, що супроводжуються тривогою (у тому числі, зокрема, генералізований розлад, що супроводжується тривогою, розлад, що супроводжується панічним страхом та обсесивно-компульсивний розлад), ідіопатичну хворобу Паркінсона та хворобу Паркінсона, викликану лікарськими засобами, епілепсію, конвульсії, мігрень (у тому числі пульсуючий головний біль), синдром стримування від прийняття наркотичних речовин (у тому числі таких речовин, як опіати, нікотин, тютюнові вироби, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, седативні засоби, снодійні засоби тощо), розлади сну (у тому числі нарколепсію), дефіцит уваги/синдром гіперактивності, розлади поведінки, розлади здатності до навчання, слабоумство (у тому числі хворобу Альцгеймера та слабоумство, викликане СНІД'ом), хорею Гентингтона, порушення пізнавальної здатності унаслідок реконструктивної артеріальної хірургії та трансплантації, інсульт, церебральну ішемію, пошкодження спинного мозку, пошкодження головного мозку, перинатальну гіпоксемію, зупинку серця та гіпоглікемічне пошкодження нервових клітин, слабоумство унаслідок судинних захворювань, поліінфарктне слабоумство, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз, що включає: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або ефективної кількості сполуки формули II.

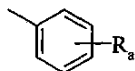
На додаток до цього, цей винахід надає також способи одержання сполук формули I та формули II та їхніх проміжних хімічних сполук.

Наведені далі терміни, які використовуються у цьому описі, мають такі значення:

Термін "C₁-C₃ алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений алکیلний ланцюг, що має від

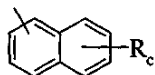
одного до трьох атомів вуглецю і включає метил, етил, пропіл та ізопропіл.

Термін "факультативно заміщений фенол" означає радикал формули



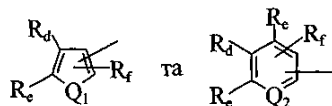
де R_a включає від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, бензилокси-, карбоксигрупу, Q-Q алкоксикарбоніл, амід-, N-(C_1 - C_4 алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та фенол, факультативно заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою та трифторметилом.

Термін "факультативно заміщений нафтил" означає радикал формули



де R_c включає від 1 групи до 2 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу, трифторметил та нітрогрупу.

Термін "факультативно заміщений 5-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем" означає радикали формули

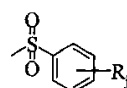


де Q_1 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_4 алкіл; Q_2 - -N=, R_d , де кожен R_e , та R_f незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу та трифторметил або R_d та R_e (або один із R_e), разом із атомами, з якими вони сполучені, утворюють бензольне кільце, яке факультативно заміщується 1-4 замісниками, незалежно вибраними із групи, що включає водень, гідроксигрупу, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген, карбоксигрупу, C_1 - C_4 алкоксикарбоніл, амід-, N-(C_1 - C_4 алкіл)амід-, аміно-, (C_1 - C_4 алкіл)аміно-, ациламіногрупу, де згадана ацильна група вибрана із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та фенол; ціано-, нітро-, сульфоніламідогрупу, фенол, факультативно заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою та трифторметилом; фенолокси-, бензилоксигрупу, -NHS(O)₂R_h, де R_h вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та фенол; та -S(O)_pR_i, де p - 0, 1 або 2 та R_i вибраний із групи, що включає C_1 - C_4 алкіл та фенол, факультативно заміщений C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою та

трифторметилом; та R_i вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, трифторметил та галоген. Згаданий термін, зокрема, означає фурил, тієніл, піроліл, піридил, бензофурил, бензотієніл, індоліл та хінолініл; кожен з них факультативно заміщений за описом, який було наведено вище.

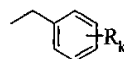
Термін "фторований C_2 - C_4 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що має від двох до чотирьох атомів вуглецю, заміщених одним або декількома атомами фтору. Згаданий термін означає 2-фторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 3-фторпропіл, 3,3-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл, 2,2,3,3-тетрафторпропіл, 4,4,4-трифторбутил, 3,3,4,4,4-пентафторбутил тощо.

Термін "факультативно заміщений фенолсульфоніл" означає радикал формули



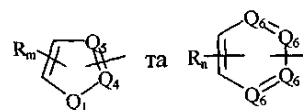
де R_j включає від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу, трифторметил, нітрогрупу та фенол.

Термін "факультативно заміщений фенол" означає радикал формули



де R_k включає від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, ціано-, нітрогрупу, трифторметил та галоген.

Термін "факультативно заміщений 5-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один або два гетероатоми, вибрані із групи, що включає азот, кисень та сірку" означає радикали формули



де Q_3 вибраний із групи, що включає -O-, -S- та -NR_g-, де R_g вибраний із групи, що включає водень та C_1 - C_4 алкіл; та Q_4 і Q_5 - -CR_m, де кожен R_m незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, галоген та трифторметил або один чи обидва Q_4 та Q_5 - -N=; і де один або обидва Q_6 - -N=, у той час як інші є -CR_n; де кожен R_n незалежно вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціано-, нітрогрупу та трифторметил. Згаданий термін зокрема означає фурил, тієніл, тіазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, тіоізоксазоліл, піридил, піримідил, піридинаніл та піразидиніл; кожен із них факультативно заміщується за описом, який було наведено вище.

Термін " C_1 - C_4 алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що має від

одного до чотирьох атомів вуглецю і включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, ізобутіл та трет-бутіл.

Термін "C₂-C₄ алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що має від двох до чотирьох атомів вуглецю і включає етил, пропіл, ізо-пропіл, бутіл, втор-бутіл, ізобутіл та трет-бутіл.

Термін "C₁-C₄ алкоксигрупа" означає нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, що має від одного до чотирьох атомів вуглецю, сполучених з атомом кисню, і включає метокси-, етокси-, пропокси-, ізо-пропокси-, бутокси-, ізо-бутокси-, втор-бутокси- та трет-бутоксигрупу.

Термін "галоген" означає атом хлору, фтору, бромово або йоду.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль кислоти" означає сіль кислоти.

Сполуки формули I або формули II та проміжні хімічні сполуки, опис яких наведено, утворюють фармацевтично прийнятні солі кислот з найрізноманітнішими органічними та неорганічними кислотами і включають фізіологічно прийнятні солі, які часто застосовуються у фармацевтичній хімії. Такі солі також становлять частину цього винаходу. Фармацевтично прийнятні солі одержують за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, що є добре відомим у цій галузі. До таких солей належать фармацевтично прийнятні солі, перелік яких наведено у [Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)], що є відомими досвідченому фахівцю. До типових неорганічних кислот, що застосовуються для одержання таких солей, належать хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, азотна, сірчана, фосфорна, гіпофосфорна, метафосфорна, пірофосфорна кислоти тощо. Застосовуватись можуть також солі, одержані з органічних кислот, наприклад, аліфатичних моно- та дикарбонових кислот, фенолізамічених алканових кислот, гідроксіалканової та гідроксіалкандіонової кислот, ароматичних кислот, аліфатичних та ароматичних сульфокислот. До таких фармацевтично прийнятних солей, таким чином, належать хлорид, бромід, йодид, нітрат, ацетат, фенолацетат, трифторацетат, акрилат, аскорбат, бензоат, хлорбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, метилбензоат, о-ацетоксибензоат, ізобутират, фенолбутират, α-гідроксибутират, бутин-1,4-дикарбоксилат, гексин-1,4-дикарбоксилат, капрат, каприлат, цинамат, цитрат, форміат, фумарат, гліколят, гептаноат, гіпурат, лактат, малат, малеат, гідроксималеат, малонат, манделат, мезилат, нікотинат, ізонікотинат, оксалат, фталат, тетрафталат, пропіолат, пропіонат, фенолпропіонат, саліцилат, себацат, сукцинат, суберат, бензолсульфонат, р-бромбензолсульфонат, хлорбензолсульфонат, етилсульфонат, 2-гідроксіетилсульфонат, метилсульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, нафталін-1,5-сульфонат, р-толуолсульфонат, ксилосулфонат, тартрат і тощо.

Як і з будь-якою групою фармацевтично активних сполук, деяким групам віддається перевага за їхнім кінцевим застосуванням. Варіанти втілення цього винаходу, яким віддається перевага, наводяться для сполук формули I далі:

Перевага віддається сполукам, де X вибраний із групи, що включає -O-, -NH- та -S-, причому більша перевага віддається сполукам, де X - -O-.

Перевага віддається сполукам, де R₁ - факультативно заміщений фенол або факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем.

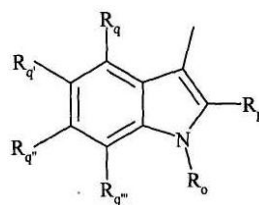
У разі, коли R₁ є факультативно заміщеним фенолом, замісниками, яким віддається перевага, є від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, галоген, бензилокси-, карбокси-, C₁-C₄ алкоксикарбонільну групу, амід-, N-(C₁-C₄ алкіл)амід-, сульфоніламід-, ціаногрупу, трифторметил, трифторметокси-, нітрогрупу та фенол, факультативно заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, галогеном, ціаногрупою та трифторметилом.

У разі, коли R₁ є факультативно заміщеним фенолом, замісниками, яким віддається більша перевага, є від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, галоген, ціаногрупу та трифторметил.

Перевага віддається сполукам, де R₃ - водень або фтор.

У разі сполуки, де R₁ - факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем, перевага віддається сполукам, що є сконденсованими з бензольним кільцем, де перевага віддається індолілу і ще більша перевага віддається індол-3-ілу.

У разі, коли R₁ - індол-3-іл, групи, яким віддається перевага, зображають як радикал, наведений нижче:



a) R_o вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₄ алкіл, де більша перевага віддається водню;

b) R_p вибраний із групи, що включає водень та C₁-C₄ алкіл, де більша перевага віддається водню;

c) R_q вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу та галоген, де більша перевага віддається водню;

d) R_{q'} вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкокси-, трифторметокси-, 2,2,2-трифторетоксигрупу, трифторметил, галоген та -S(O)_pR_i, де p - 2 та R_j - фенол, факультативно заміщений C₁-C₄ алкілом, C₁-C₄ алкоксигрупою, трифторметилом, де більша перевага віддається галогену;

e) R_{q''} вибраний із групи, що включає водень, C₁-C₄ алкіл, C₁-C₄ алкоксигрупу, галоген, нітро-,

ціаногрупу, трифторметил та $-S(O)_pR_i$, де p - 2 та R_i - феніл, факультативно заміщений C_1 - C_4 алкілом, де більша перевага віддається галогену; та

f) $R_{q''}$ вибраний із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, трифторметил, ціано- та нітрогрупу, де перевага віддається водню та галогену.

Перевага віддається сполукам, де R_4 вибраний із групи, що включає C_2 - C_4 алкіл, фторований C_2 - C_4 алкіл та факультативно заміщений феніл.

У разі, коли R_4 - C_2 - C_4 алкіл, групами, яким віддається особлива перевага, є пропіл, ізопропіл та бутіл.

У разі, коли R_4 - фторований C_2 - C_4 алкіл, групами, яким віддається перевага, є 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, 3-фторпропіл, 3,3-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, 2,2,3,3,3-пентафторпропіл та 2,2,3,3-тетрафторпропіл.

У разі, коли R_4 є факультативно заміщеним фенілом, групи, яким віддається перевага, включають від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціаногрупу та трифторметил.

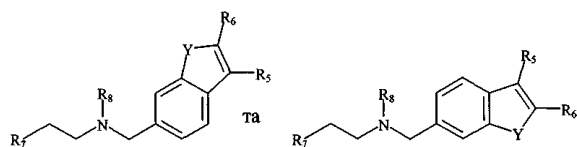
Варіанти втілення цього винаходу, яким віддається перевага, наводяться для сполук формули II далі:

Перевага віддається сполукам, де R_7 - факультативно заміщений феніл або факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем.

У разі, коли R_7 є факультативно заміщеним фенілом, замісниками, яким віддається перевага, є від 1 групи до 3 груп, незалежно вибраних із групи, що включає водень, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 алкоксигрупу, галоген, ціано-, трифторметоксигрупу та трифторметил.

У разі сполук, де R_7 - факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл, що має один гетероатом, вибраний із групи, що включає азот, кисень та сірку, де згаданий 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероцикл є факультативно сконденсованим із бензольним кільцем, перевага віддається сполукам, що є сконденсованими з бензольним кільцем, де перевага віддається індолілу і ще більша перевага віддається індол-3-ілу, наведеному вище для формули I.

Сполуки формули II, яким віддається перевага, що мають точки приєднання, зображені нижче:



Незважаючи на те, що представлені лише сполуки формули I, сполуки формули I та формули II одержують за описом, наведеним на Схемі А та Схемі В нижче. На схемах, що наведені нижче, усі замісники, якщо не вказано інше, відповідають

попередньо наведеному визначенню, усі вихідні матеріали та реактиви є добре відомими і належним чином оціненими у цій галузі та легкодоступними або такими, що одержують за способами, наведеними у цьому описі. Зрозуміло, що на Схемах, наведених нижче, у разі потреби можуть використовуватись групи захисту для одержання частини сполук формули I або формули II. Вибір, застосування та видалення відповідних груп захисту є добре відомим та належним чином оціненим у цій галузі [Protecting Groups in Organic Synthesis. Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

Схема А

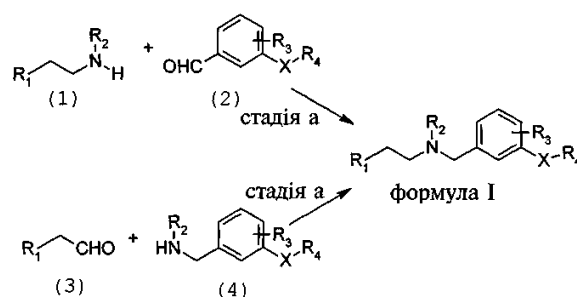


Схема А зображає альтернативні способи одержання сполук формули I шляхом гідроамінування.

За одним з альтернативних варіантів Схеми А, стадія а, придатна сполука формули (1) контактує з придатною сполукою формули (2) у реакції гідроамінування з одержанням сполуки формули I. Придатною сполукою формули (1) є сполука, R_1 та R_2 якої є бажаними у кінцевому продукті формули I або така сполука, що забезпечує одержання груп, бажаних у кінцевому продукті формули I. Придатною сполукою формули (2) є сполука, X , R_3 та R_4 якої є бажаними у кінцевому продукті формули I або така сполука, що забезпечує одержання груп, бажаних у кінцевому продукті формули I.

За іншим альтернативним варіантом Схеми А, стадія а, придатна сполука формули (3) контактує з придатною сполукою формули (4) у реакції гідроамінування з одержанням сполуки формули I. Придатною сполукою формули (3) є сполука, R_1 та R_2 якої є бажаними у кінцевому продукті формули I або така сполука, що забезпечує одержання груп, бажаних у кінцевому продукті формули I. Придатною сполукою формули (4) є сполука, X , R_3 та R_4 якої є бажаними у кінцевому продукті формули I або така сполука, що забезпечує одержання груп, бажаних у кінцевому продукті формули I.

Гідроамінування, представлене на Схемі А, стадія а, може здійснюватись за різноманітних умов, наприклад, шляхом гідрогенізації із застосуванням придатного каталізатора або придатного відновника.

Наприклад, придатний амін формули (1) контактує з придатним альдегідом формули (2) (або, за альтернативним варіантом, придатний амін формули (4) та придатний альдегід формули (3)) та придатним відновником з одержанням сполуки формули I. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, тетрагідрофурані або сумішах метанолу або ета-

нолу та тетрагідрофурану, дихлорметану та 1,2-дихлоретану. Згадану реакцію можна здійснювати у присутності сушильного агента, наприклад, сульфату натрію, сульфату міді або молекулярних сит. Згадану реакцію здійснюють у присутності від приблизно 1 до 20 мольних еквівалентів придатного відновника, наприклад, борогідриду натрію, ціаноборогідриду натрію та триацетоксиборогідриду натрію. Перед доданням придатного відновника, корисним може видатись одержання шифових основ. У разі застосування ціаноборогідриду натрію, корисним може видатись контролювання та регулювання pH під час проходження реакції, що є відомим у цій галузі. Згадану реакцію, взагалі, здійснюють при температурах від 0°C до температури перегонки розчинника. Взагалі, реакції потребують від 1 год до 72 год. Продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

Схема А, факультативна стадія b (не показана), сіль кислоти і сполуки формули I одержують із застосуванням фармацевтично прийнятої кислоти. Одержання солей кислот є добре відомим та належними чином оціненим у цій галузі.

Схема В

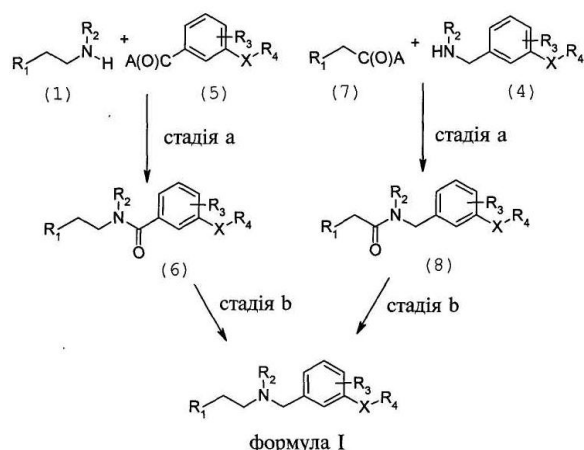


Схема В зображає альтернативні способи одержання сполук формули I шляхом одержання та відновлення амідів.

За одним з альтернативних варіантів Схеми В, стадія а, придатна сполука формули (1) контактує із придатною сполукою формули (5) у реакції одержання амідів з одержанням сполуки формули (6). Придатною сполукою формули (1) є сполука, опис якої наведено на Схемі А. Придатною сполукою формули (5) є сполука, де А - активуюча група, що приймає форму галогенангідриду, активованого складного ефіру, активованого амідів або ангідриду, та X, R₃ та R₄ якої є бажаними у кінцевому продукті формули I або така сполука, що забезпечує одержання груп, бажаних у кінцевому продукті формули I.

За іншим альтернативним варіантом Схеми В, стадія а, придатна сполука формули (7) контактує із придатною сполукою формули (4) у реакції одержання амідів з одержанням сполуки формули (8).

Придатною сполукою формули (7) є сполука, де А - активуюча група, опис якої наведено вище, та R₁ якої є бажаним у кінцевому продукті формули I. Придатною сполукою формули (4) є сполука, опис якої наведено на Схемі А. Придатні сполуки формули (4) та (7) є, взагалі, доступними з комерційних джерел і їх можна також одержати за способами, опис яких наведено тут або за способами, відомими у цій галузі.

Реакція одержання амідів, зображена на Схемі В, стадія а, легко здійснюється у численні способи, легко доступні для досвідченого фахівця, у тому числі у способи, до яких традиційно вдаються для синтезування пептидів. Такі способи можна здійснювати з кислотою, галогенангідридом, активованими складними ефірами, активованими амідів та ангідридами.

Для полегшення одержання амідів, наприклад, можуть застосовуватись добре відомі реактиви сполучення, наприклад, карбодііміди з або без застосування добре відомих домішок, наприклад, N-гідроксисукциніміду, 1-гідроксibenзотриазолу тощо. У таких реакціях сполучення застосовуються, як правило, приблизно 1:1,5 мольні співвідношення кислоти, аміну та реактиву сполучення і вони, загальноприйнятно, здійснюються у інертному апротонному розчиннику, наприклад, піридині, диметилформаміді, дихлорметані, хлороформі, 1,2-дихлоретані, ацетонітрилі, тетрагідрофурані тощо. У таких реакціях сполучення корисним може бути застосування придатної основи, наприклад, триетиламіну або N,N-діізопропілетиламіну. Згадану реакцію за варіантом, якому віддається перевага, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C до завершення реакції, що, як правило, відбувається у межах від 1 год до приблизно 48 год. Після завершення реакції продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, наприклад, у цій реакції може застосовуватись галогенангідрид. Може бути корисним застосування придатної основи для видалення кислоти, що утворюється під час реакції; придатні основи включають, наприклад, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, піридин тощо. Як правило, застосовують приблизно 1:1,5 мольні співвідношення галогенангідриду та аміну. Згадана реакція може здійснюватись у різноманітних інертних апротонних розчинниках, наприклад, у піридині, дихлорметані, хлороформі, 1,2-дихлоретані, тетрагідрофурані тощо. Реакцію за варіантом, якому віддається перевага, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C до її завершення, яке, як правило, відбувається у межах від 1 год до приблизно 12 год. Після завершення реакції продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, наприклад, галогенангідрид може застосовуватись у реакції

Шоттена-Баумана. За умов проведення такої реакції, як правило, застосовують 1-10 мольних еквівалентів аміну. У таких реакціях сполучення, звичайно, застосовують придатну основу для видалення кислоти, що утворюється під час реакції, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію тощо. Згадана реакція може здійснюватись у різноманітних сумішах розчинників, наприклад, дихлорметану, хлороформу, етилацетату, тетрагідрофурану тощо; і води. Реакцію за варіантом, якому віддається перевага, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до приблизно 80°C до її завершення, яке, як правило, відбувається у межах від 1 год до приблизно 6 год. Після завершення реакції продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, наприклад, у цій реакції може застосовуватись ангідрид (симетричний або змішаний). Такі ангідриди одержують численними способами, відомими у цій галузі. Як правило, застосовують приблизно 1:1,5 мольні співвідношення ангідриду та аміну. Може бути корисним застосування придатної основи для видалення кислоти, що утворюється під час реакції. Придатні основи включають, наприклад, триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, піридин, карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію тощо. Згадана реакція може здійснюватись у різноманітних розчинниках. Реакцію за варіантом, якому віддається перевага, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C до її завершення, яке, як правило, відбувається у межах від 1 год до приблизно 12 год. Після завершення реакції продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

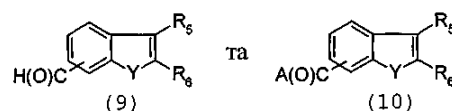
На Схемі В, стадії b, представлено відновлення сполуки формули (6) або формули (8) з одержанням сполуки формули I.

Наприклад, сполука формули (6) або формули (8) контактує з придатним відновником з одержанням сполуки формули I. Придатними відновниками є відновники, здатні до відновлення аміду до аміну, і до їх числа належать боранові реактиви, наприклад, комплекс борану-диметилсульфіду, реактиви перенесення гідриду, наприклад, гідрид алюмінію та алюмогідрид літію тощо. Згадана реакція здійснюється у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани або діетиловому ефірі, із застосуванням, як правило, від 1 еквіваленту до 10 еквівалентів відновника. Згадану реакцію, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до температури перегонки вибраного розчинника, і її тривалість становить, як правило, від 1 год до приблизно 48 год. Продукт може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, швидким охолодженням, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За схемою В (факультативна стадія, не показана), сіль кислоти і сполуки формули I одержують із застосуванням фармацевтично прийнятної кислоти. Одержання солей кислот є добре відомим та належним шляхом оціненим у цій галузі.

За Схемами А та В (факультативна стадія, не показана), що буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, сполука формули I, де R₂ - водень, може алкілуватись з одержанням сполуки, де R₂ не є воднем. Способи алкілювання таких вторинних амінів є добре відомими у цій галузі і обговорюються на Схемі С, стадія с, нижче.

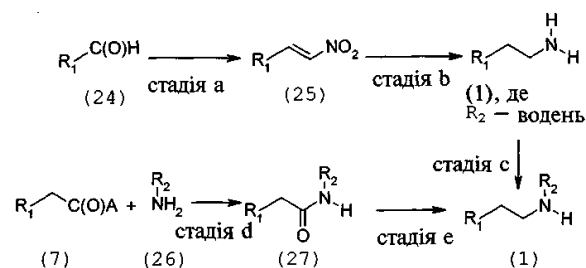
За Схемами А та В, що буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, за способами, опис яких наведено на Схемах А та В одержують також сполуки формули II із застосуванням сполук формул (9) та (10), нижче:



Придатною сполукою формули (9) є сполука, Y, R₅ та R₆ якої є бажаними у кінцевому продукті формули II, і придатною сполукою формули (10) є сполука, у якій A - активуюча група, як описано вище, та Y, R₅ та R₆ якої є бажаними у кінцевому продукті формули II.

Вихідний матеріал для Схем А та В одержують за Схемами, наведеними нижче. На Схемах, наведених нижче, усі замісники, якщо не обумовлене супротивне, відповідають раніше наведеному визначенню і вихідний матеріал та усі реактиви є добре відомими та належним чином оціненими у цій галузі. На Схемі С представлені способи одержання сполук формули (1).

Схема С



На Схемі С, стадія а, зображена реакція придатного альдегіду формули (24) та нітрометану з одержанням сполуки формули (25). Придатним альдегідом формули (24) є альдегід, R₁ якого є бажаним у кінцевому продукті формули I. Реакція аніону нітрометану з альдегідами з одержанням нітроолефінів є добре відомою та належним чином оціненою у цій галузі. [Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2nd ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972)].

Наприклад, придатний альдегід формули (24) конденсують із нітрометаном з одержанням сполуки формули (25). Згадану реакцію, як правило, здійснюють у присутності надлишку нітрометану. Реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурани, нітрометані та диме-

тилсульфоксиді. Реакцію здійснюють із застосуванням від приблизно 1,1 до приблизно 3 мольних еквівалентів придатної основи, наприклад, біс(триметилсиліл)аміду натрію, трет-бутоксиду калію, гідриду натрію, ацетату натрію, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, солей амонію, наприклад, ацетату амонію. Реакцію здійснюють при температурах від приблизно -20°C до температури перегонки вибраного розчинника, і її тривалість становить, як правило, від 6 год до 48 год. Продукт реакції сполучення може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, екстрагуванням, випарюванням, хроматографуванням та перекристалізацією.

На Схемі С, стадія b, зображено відновлення сполуки формули (25) з одержанням сполуки формули (1), де R_2 - водень.

Наприклад, придатна сполука формули (25) гідрогенізується над відповідним каталізатором, наприклад, нікелем Ренея® або паладієвим каталізатором. У разі застосування нікелю Ренея, згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, етанолі, метанолі, воді та їхніх сумішах. Корисним може бути здійснення гідрогенізації за кислих умов, наприклад, із застосуванням хлористоводневої або сірчаної кислоти. У разі застосування паладієвого каталізатора, перевага віддається паладію на деревному вугіллі і реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, етанолі, метанолі, тетрагідрофурані, воді та їхніх сумішах. Вигідним може бути здійснення гідрогенізації за кислих умов, наприклад, із застосуванням хлористоводневої, трифтороцтової або сірчаної кислоти. Реакцію, як правило, здійснюють при температурах від температури навколишнього середовища до 70°C . Реакцію здійснюють із воднем під тиском від 15 фунт/дюйм² (103 кПа) до 120 фунт/дюйм² (827 кПа) у апараті, призначеному для здійснення реакцій під тиском, наприклад, у гідрогенізаційній установці Парра®. Продукт може виділятися шляхом ретельного видалення каталізатора фільтрацією або випарюванням. Продукт може очищатися екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, наприклад, придатна сполука формули (25) контактує із придатним відновником. До придатних відновників належать реактиви перенесення гідриду, наприклад, гідрид алюмінію та алюмогідрид літію тощо. Згадана реакція здійснюється у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або діетиловому ефірі, із застосуванням, як правило, від 1 еквіваленту до 10 еквівалентів відновника. Згадану реакцію, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до температури перегонки вибраного розчинника, і її тривалість становить, як правило, від 1 год до приблизно 48 год. Продукт може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, швидким охолодженням, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

На додаток до цього, придатна сполука формули (25) може відновлюватися двома стадіями до сполуки формули (1). Наприклад, вінільна група

сполуки формули (25) може відновлюватися за допомогою таких реактивів, як борогідрид натрію. Згадану реакцію здійснюють, як правило, із застосуванням надлишку борогідриду у розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, ізопропанолі, воді тощо. Проміжна хімічна сполука, 2-нітроетил, може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, швидким охолодженням, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією. Після цього проміжна хімічна сполука, 2-нітроетил, може відновлюватися за допомогою різноманітних способів, наприклад, шляхом гідрогенізації або із застосуванням реактивів перенесення гідриду, як обговорювалось вище. Крім того, проміжна хімічна сполука, 2-нітроетил, може відновлюватися за допомогою металів, наприклад, цинку, з одержанням необхідного аміну формули (1), де R_2 - водень.

На Схемі С, стадія c, представлено факультативне алкілювання сполуки формули (1), де R_2 - водень, з одержанням сполуки формули (1), де R_2 не є воднем.

Наприклад, сполука формули (1), де R_2 - водень, контактує із придатним алкілювальним агентом. Придатним алкілювальним агентом є агент, що переносить групу R_2 до кінцевого продукту формули I. До придатних алкілювальних агентів належать C_1 - C_3 алкілгалогеніди. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, діоксані, тетрагідрофурані, сумішах тетрагідрофурану/води або ацетонітрилу. Реакцію здійснюють у присутності 1,0-6,0 мольних еквівалентів придатної основи, наприклад, карбонату натрію, бікарбонату натрію, карбонату калію, бікарбонату калію, триетиламіну або N,N-діізопропілетиламіну. Реакцію, як правило, здійснюють при температурах від -78°C до температури перегонки розчинника. Взагалі, тривалість реакцій становить від 1 год до 72 год. Продукт може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

За альтернативним варіантом, наприклад, сполука формули (1), де R_2 - водень, піддається гідроамінуванню з альдегідом або кетоном, з одержанням сполуки формули (1), де R_2 не є воднем. До придатних альдегідів належить формальдегід, ацетальдегід, пропіональдегід та ацетон. Реакцію здійснюють за описом, наведеним на Схемі А, стадія a.

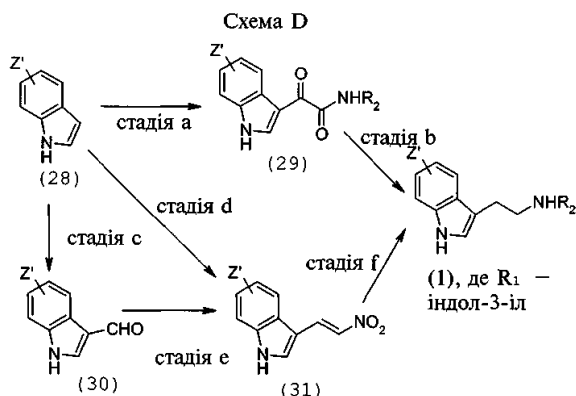
За іншим альтернативним варіантом, наприклад, сполука формули (1), де R_2 - водень, обробляється з одержанням амідів або карбаматів з подальшим відновленням з одержанням сполуки формули (1), де R_2 не є воднем. До придатних альдегідів належить формальдегід, ацетальдегід, пропіональдегід та ацетон. Реакцію здійснюють за описом, наведеним на Схемі А, стадія a.

На Схемі С, стадії d та e, зображено альтернативний варіант підходу до одержання сполук формули (1) шляхом одержання амідів із застосуванням придатної сполуки формули (7) та придатного аміну формули (26) з одержанням амідів формули (27) із подальшим відновленням з одержанням

сполуки формули (1). Придатною сполукою формули (7) є сполука, опис якої наведено на Схемі В. Придатним аміном формули (26) є амін, що забезпечує кінцеву сполуки формули I необхідним R_2 . Досвідченому фахівцю буде зрозуміло, що багато амідів формули (27) є комерційно доступними та доступними у цій галузі.

Одержання та відновлення амиду на Схемі С здійснюється за описом, наведеним на Схемі В.

На Схемі D зображені способи одержання сполук формули (1), де R_1 являє собою факультативно заміщений індол-3-іл.



На Схемі D, стадія а, зображена двостадійна реакція придатного індолу формули (28) спочатку з оксалілхлоридом, потім із придатним аміном формули (26), R_2NH_2 , з одержанням сполуки формули (29). Придатним інделом формули (28) є індел, де Z' зображає факультативні замісники у положеннях 2- та 4-7 інделу, що є бажаним для кінцевого продукту формули I. Придатний амін формули (26) відповідає опису на Схемі С вище.

Наприклад, придатний індел формули (28) контактує із приблизно 1-2 мольними еквівалентами оксалілхлориду з одержанням проміжної хімічної сполуки, хлорангідриду кетокислоти. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, діетиловому ефірі або тетрагідрофурані. Реакцію, як правило, здійснюють при температурах від 0°C до 40°C , і її тривалість становить, взагалі, від 6 год до 48 год. Проміжна хімічна сполука, хлорангідрид кетокислоти, може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, екстрагуванням, випарюванням, хроматографуванням та перекристалізацією. Взагалі, проміжна хімічна сполука, хлорангідрид кетокислоти, використовується безпосередньо після виділення. Проміжна хімічна сполука, хлорангідрид кетокислоти, контактує з придатним аміном, R_2NH_2 , як визначалось вище за способами, опис яких було наведено вище.

На Схемі D, стадія b, зображено відновлення сполуки формули (29) з одержанням сполуки формули (1), де R_1 є факультативно заміщеним індел-3-ілом.

Наприклад, сполука формули (29) відновлюється із застосуванням придатного відновника, наприклад, алюмогідриду літію з одержанням сполуки формули (1), де R_1 є факультативно заміщеним індел-3-ілом. Згадана реакція здійснюється у розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або діе-

тиловому ефірі, із застосуванням, як правило, від 1 до 12 мольних еквівалентів відновника. Згадану реакцію, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до температури перегонки вибраного розчинника, і її тривалість становить, як правило, від 12 год до приблизно 48 год. Продукт може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, швидким охолодженням, фільтруванням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

На Схемі D, стадія c, придатний індел формули (28) формується з одержанням сполуки формули (30). Придатний індел формули (28) відповідає опису, наведеному на стадії а, вище.

Наприклад, придатний індел формули (28) реагує із придатним реактивом перенесення формілу, наприклад, реактивом Вільсмайєра, що одержали з диметилформаміду. Взагалі, застосовують приблизно 1 мольний еквівалент реактиву перенесення формілу. Згадана реакція здійснюється у придатному розчиннику, наприклад, бензолі, диметилформаміді, тетрагідрофурані або діетиловому ефірі. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно -70°C до приблизно 20°C , і її тривалість становить від 1 год до 6 год. Продукт реакції може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

На Схемі D, стадія d, придатний індел формули (28) контактує з $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$ з одержанням сполуки формули (30). Придатний індел формули (28) відповідає опису, наведеному на стадії а, вище.

Наприклад, придатний індел формули (28) реагує з 1-диметиламіно-2-нітроетиленом. Взагалі, застосовують приблизно 1 еквімолярні кількості реактивів. Згадана реакція здійснюється у придатному розчиннику, наприклад, трифтороцтовій кислоті або дихлорметані, який включає приблизно 2-15 еквівалентів трифтороцтової кислоти. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно -70°C до приблизно 20°C , і її тривалість, як правило, становить від 1 год до 24 год. Продукт реакції може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

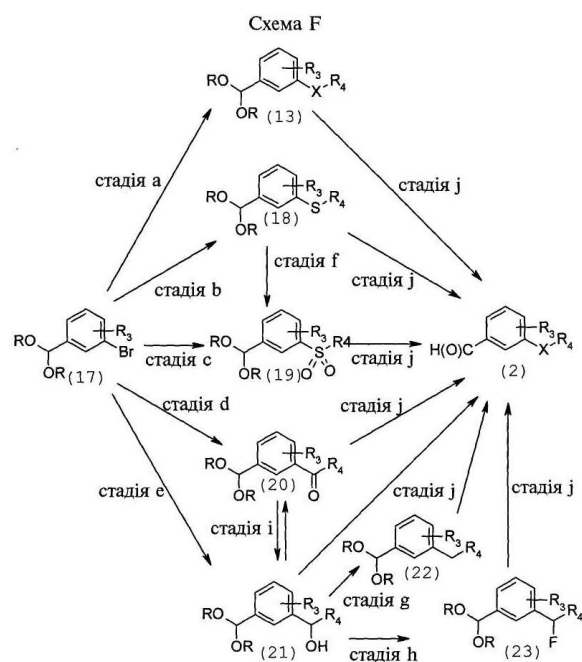
На Схемі D, стадії e та f, зображена реакція альдегіду формули (30) з одержанням нітроолефіну формули (31) та відновлення нітроолефіну з одержанням сполуки формули (1), де R_1 є факультативно заміщеним індел-3-ілом. Ці стадії можуть здійснюватися за способами, опис яких наведено на Схемі С.

Як буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, на стадіях, що не показані, азот інделу сполуки формули (1) може заміщуватися, за бажанням, із застосуванням придатних груп захисту аміну з одержанням сполук, де R_1 являє собою однозаміщений індел-3-іл. Як також буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, на стадіях, опис яких наведено на Схемі С, групи R_2 , які не є воднем, можуть вводитися різними способами.

Наприклад, сполука формули (15) металується шляхом обробки металувальним реактивом, наприклад, бутиллітєм. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, гексані, бензолі, толуолі, тетрагідрофурані або діетиловому ефірі. Реакцію, як правило, здійснюють у присутності приблизно 1-1,5 мольних еквівалентів металувального реактиву. Реакція металування здійснюється при температурі від приблизно -70°C до приблизно 20°C, і її тривалість, як правило,

Наприклад, у разі, коли придатним реактивом перенесення групи R_4 є галогенід, сульфонат або ангідрид, придатна сполука формули (11), формули (12) або формули (14) сполучається за основних умов з одержанням сполуки формули (2), формули (13) або формули (15), відповідно. Згідану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, диметилформаміді, ди-

Схема F зображає способи одержання сполук формули (2) з універсальної проміжної хімічної сполуки (17), яку легко одержують шляхом одержання ацеталю, як описано вище.



Наприклад, придатна сполука формули (17) та придатний спирт (R_4OH) або придатний тіол (R_4SH) сполучаються з одержанням сполуки формули (13). Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, диметилформаміді, диметилацетаміді та диметилсульфоксиді. Реакцію здійснюють із застосуванням приблизно 1,1-3 мольних еквівалентів придатного спирту або тіолу. Реакцію здійснюють у присутності приблизно 1-6 мольних еквівалентів придатної основи, наприклад, гідриду калію, гідроксиду натрію, карбонат калію, карбонату натрію або гідриду натрію. Спо-

Схема F, стадії b-е, зображає ряд реакцій придатної сполуки формули (17), після металування за описом на Схемі E, стадія d, з одержанням сполук формули (18)-(21), відповідно. На цих стадіях придатною сполукою формули (17) є така сполука, R_3 якої є бажаним у кінцевому продукті формули I і на яку не справляють негативного впливу умови металування згаданої реакції. Взагалі, ці реакції здійснюються у розчиннику та при температурі, що використовуються для одержання металованих різновидів. Продукти цих реакцій можуть виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, у тому числі швидким охолодженням, екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

Наприклад, на Схемі F, стадія b, металована сполука формули (17) контактує із придатним дисульфідом (R_4S)₂ з одержанням сполуки формули (18). Придатним дисульфідом є такий дисульфід, R_4 якого є бажаним у кінцевому продукті формули I та який забезпечує одержання сполук, де X - -S-. До придатних дисульфідів належать C_1 - C_4 алкідисульфіди, факультативно заміщені фенілдисульфіди та факультативно заміщені бензилдисульфіди. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням приблизно 1-2 мольних еквівалентів придатного дисульфіду. Реакцію, як правило, здійснюють у тому саме розчиннику, який застосовувався для металування та при температурах від приблизно -78°C до приблизно 50°C. Тривалість реакції становить, як правило, від 12 год до 48 год.

Наприклад, на Схемі F, стадія с, металована сполука формули (17) контактує із придатним сульфонілфторидом (R_4SO_2F) з одержанням сполуки формули (19). Придатним сульфонілфторидом є такий сульфонілфторид, який переносить R_4 , за потребою, до кінцевого продукту формули I, і який забезпечує одержання сполук, де $X = -SO_2-$. До придатних сульфонілфторидів належить факультативно заміщений фенолсульфонілфторид. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням приблизно 1-3 мольних еквівалентів придатного сульфонілфториду. Реакцію, як правило, здійснюють у тому саме розчиннику, який застосовувався для металування та при температурах від приблизно -78°C до приблизно 0°C . Тривалість реакції становить, як правило, від 2 год до 12 год.

Наприклад, на Схемі F, стадія d, металована сполука формули (17) контактує із придатним хлорангідридом ($R_4C(O)Cl$) з одержанням сполуки формули (20). Придатним хлорангідридом є такий хлорангідрид, який переносить R_4 , за потребою, до кінцевого продукту формули I, і який забезпечує одержання сполук, де X - $-C(O)-$. До придатних хлорангідридів належать C_2-C_4 алкілхлорангідриди, фторовані C_2-C_4 алкілхлорангідриди, факультативно заміщені фенолхлорангідриди, факультативно заміщені фенолхлорангідриди, факультативно заміщені фенолхлорангідриди, факультативно заміщені фенолхлорангідриди.

тивно заміщені бензилхлорангідриди та факультативно заміщені 5-6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклохлорангідриди. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням приблизно 0,8-1,2 мольних еквівалентів придатного хлорангідриду. Реакцію, як правило, здійснюють у тому саме розчиннику, який застосовувався для металування та при температурах від приблизно -78°C до приблизно 50°C . Тривалість реакції становить, як правило, від 1 год до 12 год.

Наприклад, на Схемі F, стадія e, металована сполука формули (17) контактує із придатним альдегідом ($\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{H}$) з одержанням сполуки формули (21). Придатним альдегідом є такий альдегід, який переносить R_4 , за потребою, до кінцевого продукту формули I, і який забезпечує одержання сполук, де $\text{X} - \text{CH}(\text{OH})-$. До придатних альдегідів належить $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкілальдегід, фторований $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкілальдегід, факультативно заміщений фенілальдегід, факультативно заміщений бензилальдегід та факультативно заміщений 5-6-членний моноциклічний ароматичний гетероциклоальдегід. Згадану реакцію здійснюють із застосуванням приблизно 1-3 мольних еквівалентів придатного альдегіду. Реакцію, як правило, здійснюють у тому саме розчиннику, який застосовувався для металування, та при температурах від приблизно -50°C до приблизно 50°C . Тривалість реакції становить, як правило, від 4 год до 24 год.

Як буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, сполуки формули (18)-(21) можуть піддаватись ряду інших перетворень, які зображені на Схемі F, стадії f-i, з одержанням, кінець-кінців, сполук формули I, які мають різні групи на X. Ці перетворення є добре відомими і знаходяться у межах можливостей досвідченого фахівця. Ці перетворення включають окиснення сульфідів (стадія f), яке може здійснюватись за допомогою пероксиду, надкислот та інших реактивів, відомих у цій галузі; відновлення бензилового спирту (стадія g), яке може здійснюватись за допомогою цілого ряду реактивів, наприклад, триетилсилану/трифтороцтової кислоти; галогенування бензилового спирту з одержанням фтору (стадія h) за допомогою таких реактивів, як трифторид діетиламіносірки та фторуючих агентів; відновлення кетону (стадія i) за допомогою різноманітних реактивів перенесення гідриду або окиснення бензилового спирту (стадія i), яке може здійснюватись за допомогою діоксиду марганцю або реакції Свєрна.

На Схемі F, стадія j, сполуки формули (13) та формули (18)-(23) позбавляються захисної групи з одержанням альдегіду формули (2), як описано на Схемі E, стадія c.

Схема G зображає способи одержання сполук формули (5).

Схема G

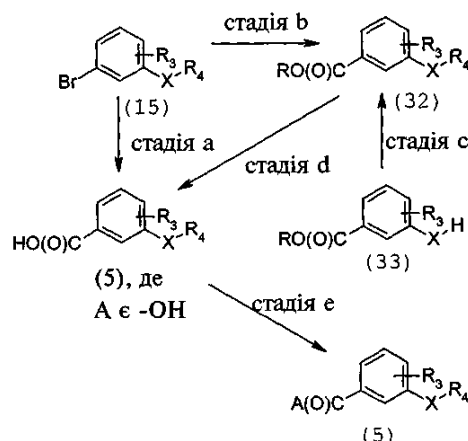


Схема G, стадія a, сполука бромової формули (15) піддається карбоксилюванню з одержанням сполуки формули (5), де $\text{A} - \text{OH}$.

Наприклад, сполука формули (15) металується за описом Схеми E, стадія d, після чого металований різновид обробляють діоксидом вуглецю з одержанням сполуки формули (5), де $\text{A} - \text{OH}$. Продукт реакції може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

Схема G, стадія b, сполука бромової формули (15) піддається алкоксиформулюванню із застосуванням придатного хлороформіату або карбонату з одержанням сполуки формули (32). Придатним хлороформіатом або карбонатом є такий хлороформіат або карбонат, що переносить групу $\text{RO}(\text{O})\text{C}-$, де $\text{R} - \text{метил, етил або бензил}$.

Наприклад, сполука формули (15) металується за описом Схеми E, стадія d, після чого металований різновид обробляють приблизно 1-3 мольними еквівалентами придатного хлороформіату або карбонату. Реакцію, як правило, здійснюють у тому саме розчиннику, який застосовувався для металування та при температурах від приблизно -78°C до приблизно 50°C . Тривалість реакції, як правило, становить від 1 год до 24 год. Продукт реакції може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі техніки. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

На Схемі G, стадія c, придатна сполука формули (33) реагує з реактивом перенесення групи R_4 , за потребою, з одержанням сполуки формули (32). Придатною сполукою формули (33) є сполука, X та R_3 якої є бажаними у кінцевому продукті формули I. Реактиви, які переносять R_4 , відповідають опису Схеми E.

Наприклад, у разі, коли придатним реактивом перенесення групи R_4 є галогенід або ангідрид, придатна сполука формули (34) сполучається за основних умов з одержанням сполуки формули (33). Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, диметилформаміді, тетрагідрофурані або піридині. Реакцію, як правило, здійснюють у присутності приблизно 1-3 мольних еквівалентів придатної основи, наприклад, карбо-

нату натрію, карбонату калію, карбонату цезію, N,N-діізопропілетиламіну, триетиламіну тощо. Реакцію здійснюють при температурі від приблизно -30°C до приблизно 100°C, і її тривалість, як правило, становить від 6 год до 48 год. Продукт реакції може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

За альтернативним варіантом, наприклад, у разі, коли придатним реактивом перенесення групи R₄ є алканол, сполучення може здійснюватися за допомогою реакції Міцунобу, яка є добре відомою у цій галузі техніки і опис якої наведено на Схемі Е.

На Схемі G, стадія d, від складного ефіру формули (32) відщеплюється захисна група з одержанням сполуки формули (5), де А - -ОН. Такі відщеплення захисних груп легко здійснюються за способами, добре відомими у цій галузі. [Protecting Groups in Organic Synthesis. Theodora Greene (Wiley-Interscience)].

Схема G, стадія e, сполука формули (5), де А - -ОН, перетворюється на сполуку формули (5), де А - активуюча група, наприклад, галогенангідрид, активований складний ефір, активований амід або ангідрид. Одержання таких активованих проміжних хімічних сполук є добре відомим та належним чином оціненим у цій галузі.

Наприклад, галогенангідрид можна одержати за допомогою цілого ряду реактивів, наприклад, оксалілхлориду, оксалілброміду, тіонілхлориду, тіонілброміду, оксихлориду фосфору, трихлориду фосфору та пентахлориду фосфору; змішаний ангідрид заміщеної фосфорної кислоти, наприклад, діалкілфосфорної кислоти, дифенілфосфорної кислоти, галогенфосфорної кислоти, аліфатичної карбонової кислоти, наприклад, мурашиної кислоти, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, масляної кислоти, ізомасляної кислоти, півалової кислоти, 2-етилмасляної кислоти, активований складний ефір, наприклад, фенольний складний ефір, р-нітрофенольний складний ефір, N-гідроксисукцинімідний складний ефір, N-гідроксифталімідний складний ефір, 1-гідроксибензотриазольний складний ефір або активований амід, наприклад, імідазол, диметилпіразол, триазол, одержують за способами, які є добре відомі та належним чином оцінені у цій галузі. Такі активовані проміжні хімічні сполуки можна одержувати та використовувати безпосередньо або одержувати та виділяти перед використанням за вищенаведеними схемами.

Схема Н зображає способи одержання сполук формули (4).

Схема Н

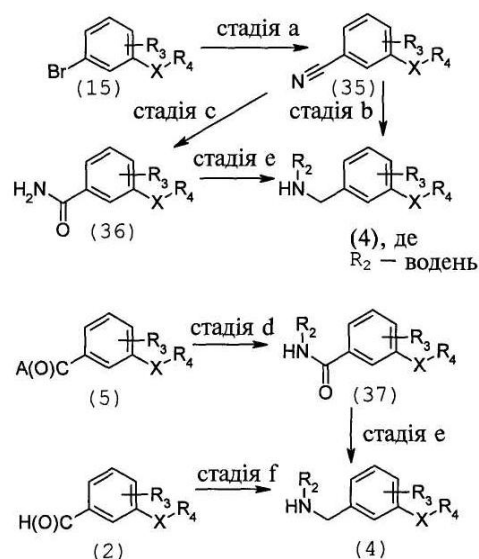


Схема Н, стадія a, сполуку бромової формули (15) перетворюють на нітрил формули (35).

Наприклад, сполуку формули (15) обробляють ціанідом міді (I) з одержанням сполуки формули (35). Цю реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, диметилформаміді. Реакцію, як правило, здійснюють у присутності приблизно 1-3 мольних еквівалентів ціаніду міді (I). Реакцію здійснюють при температурі від приблизно температури навколишнього середовища до приблизно 100°C, і її тривалість, як правило, становить від 6 год до 48 год. Продукт реакції може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

Схема Н, стадія b, сполуку нітрилу формули (35) відновлюють з одержанням сполуки формули (4), де R₂ - водень.

Наприклад, сполуку нітрилу формули (35) вводять у контакт із борогідридом натрію у присутності хлориду кобальту. Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, метанолі або етанолі. Реакцію, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0°C до 50°C. Тривалість реакції, як правило, становить від 1 год до 72 год. Продукт може виділятися та очищатися способами, добре відомими у цій галузі, наприклад, шляхом екстрагування ацетикислою, випарювання, змішування, хроматографування та перекристалізації.

За альтернативним варіантом, наприклад, сполуку нітрилу формули (35) гідрогенізується над придатним каталізатором, наприклад, нікелем Ренея®. У разі застосування нікелю Ренея® як каталізатора, згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, причому придатні розчинники будуть, як правило, включати аміак, наприклад, етанол/гідроксид амонію. Реакцію, як правило, здійснюють при температурах від температури навколишнього середовища до 50°C. Реакцію здійснюють під тиском від 15 фунт/дюйм² (103 кПа) до 120 фунт/дюйм² (827 кПа) у апараті, призначе-

ному для здійснення реакцій під тиском, наприклад, у гідрогенізаційній установці Парра. Продукт може виділятися шляхом ретельного видалення каталізатора фільтрацією або випарюванням. Продукт може очищатись екстрагуванням, випарюванням, розтиранням у порошок, хроматографуванням та перекристалізацією.

Схема Н, стадія с, сполуку нітрилу формули (35) перетворюють на амід формули (36).

Наприклад, сполуку формули (35) обробляють кислотою або основою за умов гідролізу з одержанням сполуки формули (36). Згадану реакцію здійснюють у придатному розчиннику, наприклад, етанолі, ізопропанолі, диметилсульфоксиді, кожен з яких включає воду. Гідроліз ароматичного нітрилу до амиду є добре відомим та належним чином оціненим у цій галузі. Продукт реакції може виділятися та очищатись способами, добре відомими у цій галузі. До цих способів належить екстрагування, випарювання, хроматографування та перекристалізація.

Схема Н, стадія d, зображає одержання амиду формули (37) шляхом реагування сполуки формули (5) та придатного аміну формули H_2NR_2 у реакції одержання амиду. Придатним аміном формули H_2NR_2 є амін, що надає R_2 , за потребою, до кінцевого продукту формули I. Придатні способи одержання амідів є добре відомі у цій галузі і їхній опис представлено на вищенаведеній Схемі В.

Схема Н, стадія e, сполука амиду формули (36) або (37) відновлюється до сполуки формули (4). Такі відновлення амідів легко здійснюються за описом на вищенаведеній Схемі В і є відомими у цій галузі.

Схема Н, стадія f, сполука формули (2) та придатний амін формули H_2NR_2 піддаються гідроамінуванню з одержанням сполуки формули (4). Таке гідроамінування легко здійснюється за описом на вищенаведеній Схемі В та за допомогою інших способів, відомих у цій галузі.

Як буде належним чином оцінене досвідченим фахівцем, сполуки формули II легко одержують за допомогою способів, аналогічних до способів, описаних у вищевказаному тексті.

Цей винахід додатково ілюструється наведеними далі прикладами та препаратами. Ці приклади та препарати є виключно ілюстративними і не призначеними для будь-якого обмеження цього винаходу.

Терміни, які використовуються у прикладах та препаратах, мають своє звичайне значення, якщо не вказано інше. Наприклад, "°C" означає градуси за Цельсієм; "N" означає нормальний або нормальність; "M" означає молярний або молярність; "ммоль" означає мілімоль або мілімоляр; "г" означає грам або грами; "мл" означає мілілітр або мілілітри; "т.пл." означає точку плавлення; "розеол" означає насичений водний розчин хлориду натрію; тощо. У спектрах 1H ЯМР усі хімічні зсуви надані у δ , якщо не вказано інше.

Приклад 1

2-(3-(4-бторфенокси)феніл)-(1,3)діоксолан

Змішати 4-фторфенол (3,0г, 22,78ммоль), 2-(3-бромфеніл)-1,3-діоксолан (5,0мл, 33,3ммоль), карбонат калію (безводний, 8,0г, 55,6ммоль) та сухий піридин (50мл). Нагріти до температури 90°C і до-

дати оксид міді (5,5г, 69,5ммоль). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 24год охолодити до кімнатної температури, розбавити дихлорметаном та відфільтрувати. Концентрувати фільтрат під вакуумом з одержанням масла жовтого кольору. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням сумішшю (95:5) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 1 одержали такі сполуки:

- a) 2-(3-(2-фторфенокси)феніл)-(1,3)діоксолан;
- b) 2-(3-(3-фторфенокси)феніл)-(1,3)діоксолан;
- c) 2-(3-(нафт-2-ілокси)феніл)-(1,3)діоксолан;
- d) 2-(3-(нафт-1-ілокси)феніл)-(1,3)діоксолан;
- e) 2-(3-(пірид-3-ілокси)феніл)-(1,3)діоксолан;
- f) 3-(піридин-3-ілокси)бензальдегід;
- g) 3-(піримідин-5-ілокси)бензальдегід;
- i) 3-(піридин-4-ілокси)бензальдегід.

Приклад 2

3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)феніламін

Змішати 2-(3-бромфеніл)-1,3-діоксолан (0,7мл, 4,3ммоль), анілін (0,4мл, 4,7ммоль), трет-бутоксид натрію (0,6г, 6,0ммоль), BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил) (10,0мг, 0,03ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30,0мг, 0,01ммоль) та толуол (20мл). Нагрівати при температурі 80°C. Через 18год охолодити до кімнатної температури, розбавити ефіром (40мл), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 2 одержали такі сполуки:

- a) бензил-(3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-амін;
- b) (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-піридин-3-іламін;
- c) (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-піридин-4-іламін; i
- d) (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-піридин-2-іламін.

Приклад 3

2-(3-фенілсульфанілфеніл)-[1,3]-діоксолан

Змішати 2-(3-бромфеніл)-1,3-діоксолан (3,0мл, 20,0ммоль) та тетрагідрофуран (100мл). Охолодити до температури приблизно -78°C. Додати краплі за краплею розчин п-бутиллітію, 1,6М розчин у гексані (13,4мл, 21,0ммоль). Через 10хв додати дисульфід фенілу (4,3г, 20,0ммоль) у вигляді розчину у тетрагідрофурані (50мл). Через 1год нагрівати до кімнатної температури впродовж 1год, після чого реакцію швидко припинити доданням холодної води (150мл) та екстрагувати ефіром. Екстрагувати об'єднані органічні шари послідовно дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 3 одержали такі сполуки:

- a) 2-(3-р-толїлсульфанілфеніл)-[1,3]-діоксолан.

Приклад 4

2-(3-бензолсульфонілфеніл)-[1,3]-діоксолан

Змішати 2-(3-фенілсульфанілфеніл)-[1,3]-діоксолан (1,0г, 3,6ммоль) та дихлорметан (15мл).

Охолодити до температури приблизно -78°C . Додати суспензію *m*-хлорпербензойної кислоти (2,3г, 7,2ммоль) у дихлорметані (10мл). Через 30хв нагріти до кімнатної температури, після чого додати 1N розчин тіосульфату натрію (20мл). Через 15хв додати насичений розчин бікарбонату натрію. Відкремити органічний шар та екстрагувати водний шар дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 4 одержали такі сполуки:

а) 2-(3-(толуол-4-сульфоніл)-феніл)-[1,3]-діоксолан.

Приклад 5

(3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)фенілметанол

Змішати 2-(3-бромфеніл)-1,3-діоксолан (10,0мл, 66,0ммоль) та тетрагідрофуран (100мл) і охолодити до температури приблизно -78°C . Крапля за краплею додати розчин *n*-бутиллітію, 1,6M розчин у гексані (44,0мл, 66,0ммоль). Через 10хв за допомогою канюлі додати розчин бензальдегіду (7,6мл, 66,0ммоль) у тетрагідрофурані (50мл). Через 1год нагріти до кімнатної температури. Через 18год реакцію швидко припинити доданням холодної води та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (7:3) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 6

(3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)фенілметанол

Змішати (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-фенілметанол (5,0г, 18,5ммоль) та розчин 18-краун-6 (160мг, 0,6ммоль) у дихлорметані. Додати перманганат калію (8,8г, 55,5ммоль). Нагріти до температури приблизно 40°C . Через 4год охолодити до кімнатної температури, додати воду та сірководень-натрій (6,0г). Підвищити основність 1N розчином гідроксиду натрію (приблизно 60мл) та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 7

3-бензилбензальдегід

Змішати (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-фенілметанол (2,3г, 8,7ммоль) та йодид натрію (5,3г, 35,0ммоль) у ацетонітрілі (25мл). За допомогою шприца додати дихлорметилсилан (2,1мл, 17,4ммоль). Через 10хв розбавити EtOAc та промити водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, 10% розчином тіосульфату натрію, потім розсоллом. Висушити органічні шари (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 8

2-(3-(α -фторбензил)феніл)-[1,3]-діоксолан

Змішати (3-[1,3]діоксолан-2-ілфеніл)-фенілметанол (2,3г, 8,9ммоль) та дихлорметан (50мл). Охолодити до температури приблизно -78°C . Крапля за краплею додати розчин трифториду (діетиламіно)сірки (1,7мл, 12,9ммоль). Через 10хв реакцію швидко припинити доданням холодної води та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (7:3) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 9

3-нітродибензофуран

Змішати дибензофуран (20,0г, 0,11ммоль) та оцтову кислоту (80мл). Нагріти до температури 65°C . Додати 98% розчин азотної кислоти (20,0г, 11,8ммоль). Через 3год охолодити до кімнатної температури з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину, промити водою та висушити з одержанням цільової сполуки.

Приклад 10

N-дибензофуран-3-іламін

Змішати 3-нітродибензофуран (22,0г, 0,1ммоль), нікель Ренея (2,75г) та етанол (365мл) і гідрогенізувати при кімнатній температурі та під тиском у 40фунт/дюйм² (276кПа). Через 18год відфільтрувати та концентрувати фільтрат з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 11

3-бромдибензофуран

Змішати N-дибензофуран-3-іламін (2,0г, 10,8ммоль), воду (20мл) та концентровану бромистоводневу кислоту (6мл). Охолодити до температури 0°C . Додати розчин нітриту натрію (0,7г, 10,8ммоль) у воді (16мл). Через 15хв додати вищезгадану суміш до суміші броміду міді (1,7г, 12,3ммоль) у воді (9,2мл) та бромистоводневої кислоти (4мл). Нагріти до температури навколишнього середовища. Через 18год додати воду та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (8:2) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 12

Дибензофуран-3-карбальдегід

Змішати 3-бромдибензофуран (0,5г, 2,0ммоль) та тетрагідрофуран (30мл). Охолодити до температури приблизно -78°C . Додати розчин трет-бутиллітію, 1,6M розчин у гексані (2,2мл, 3,0ммоль), після чого нагрівати до температури приблизно 0°C впродовж 10хв. Охолодити до температури приблизно -78°C , і додати диметилформамід (0,5мл, 5,9ммоль). Нагріти до кімнатної температури, швидко припинити реакцію доданням холодної води та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати та концентру-

вати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (8:2) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 13

3-(тіазол-2-ілокси)бензальдегід

У герметизованій пробірці змішати 2-бромотіазол (2,0мл, 22,2ммоль), 3-гідроксибензальдегід (1,8г, 15,0ммоль) та карбонат калію (2,1г, 15,0ммоль) у диметилформаміді (20мл). Нагріти до температури 100°C. Через 48год охолодити, вилити у воду (150мл) та екстрагувати простим ефіром. Об'єднати органічні шари, і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na₂SO₄), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

Приклад 14

6-бром-1Н-індол

Змішати 4-бром-2-нітротолуол (5,0г, 23,1ммоль), диметилформамід (50мл), диметилформамід-диметилацеталь (9,0мл, 69,4ммоль) та піролідін (2,0мл, 23,1ммоль). Нагріти до температури 110°C. Через 3год охолодити до кімнатної температури, розбавити простим ефіром та промити водою. Об'єднати органічні шари, та концентрувати з одержанням залишку. Об'єднати залишок та 80% водний розчин оцтової кислоти (120мл), і нагрівати при температурі 75°C. Порціями додати цинковий пил (13,1г, 200,5ммоль). Нагріти до температури 85°C. Через 2год охолодити та відфільтрувати. Розбавити фільтрат простим ефіром, промити водою, висушити (Na₂SO₄) і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 14 одержали такі сполуки: 4-бром-1Н-індол.

Приклад 15

1Н-індол-6-карбальдегід

Змішати промитий гексаном гідрид калію (1,3г, 10,7ммоль) та простий ефір (20мл). Охолодити до температури приблизно 0°C, і додати розчин 6-бром-1Н-індолу (2,1г, 10,7ммоль) у простому ефірі (5мл). Через 15хв охолодити до температури приблизно -78°C, і додати розчин трет-бутиллітію, 1,4М розчин у гексані (14,0мл, 10,7ммоль). Через 10хв додати розчин диметилформаміду (1,7мл, 20,0ммоль) у простому ефірі (5мл). Повільно нагріти до кімнатної температури, після чого вилити до холодного 1М розчину (температура танення льоду) фосфорної кислоти і екстрагувати EtOAc. Об'єднати органічні шари, і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na₂SO₄), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (9:1) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 15 одержали такі сполуки: 1Н-індол-4-карбальдегід.

Приклад 16

1-феніл-1Н-індол-6-карбальдегід

Змішати у герметизованій пробірці 1Н-індол-6-карбальдегід (0,9г, 6,2ммоль), комплексну сполуку трифторметансульфат міді (I) (0,2г, 0,3ммоль),

фенатролін (1,3г, 6,2ммоль), трансдобензильден-ацетон (0,1г, 0,3ммоль), карбонат цезію (2,6г, 7,9ммоль) та йодобензол (1,6мл, 14,3ммоль) у ксилолі (40мл). Нагрівати при температурі приблизно 110°C. Через 24год охолодити до кімнатної температури, розбавити дихлорметаном та насиченим розчином хлориду амонію. Відокремити шари, і екстрагувати водний шар дихлорметаном. Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою та розсоллом, після чого висушити (Na₂SO₄), відфільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок з елююванням сумішшю (8:2) гексану:EtOAc з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 16 одержали такі сполуки: 1-феніл-1Н-індол-4-карбальдегід.

Приклад 17

3-фенілеульфанілбензальдегід

Змішати 2-(3-фенілсульфанілфеніл)-[1,3]-діоксолан (0,3г, 1,1ммоль) та ацетонітрил (8,0мл), додати розчин хлористоводневої кислоти (1N, 2,0мл). Через 18год концентрувати під вакуумом із видаленням більшої частини ацетонітрилу, розбавити водою та екстрагувати простим ефіром. Об'єднати органічні шари і промити один раз насиченим розчином бікарбонату натрію, потім розсоллом. Висушити (Na₂SO₄) органічні шари, відфільтрувати та концентрувати з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 17 одержали такі сполуки:

- 3-бензолсульфонілбензальдегід;
- 3-р-толілсульфанілбензальдегід;
- 3-(р-тозил)бензальдегід;
- 3-бензиламінобензальдегід;
- 3-феніламінобензальдегід;
- 3-бензоілбензальдегід;
- 3-(α-фторбензил)бензальдегід;
- 3-(4-фторфенокси)бензальдегід;
- 3-(2-фторфенокси)бензальдегід;
- 3-(3-фторфенокси)бензальдегід;
- 3-(нафт-2-ілокси)бензальдегід;
- 3-(нафт-1-ілокси)бензальдегід;
- 3-(півдин-3-іламіно)бензальдегід;
- 3-(піридин-4-іламіно)бензальдегід;
- 3-(піридин-2-іламіно)бензальдегід;
- 3-(півдин-2-ілокси)бензальдегід.

Приклад 18

2-нафт-2-ілетиламін

Змішати нафт-2-ілацетонітрил (1,0г, 6,0ммоль), гексагідрат хлориду нікелю (II) (0,7г, 3,0ммоль) та тетрагідрофуран (30мл). Крапля за краплею додати комплекс борану-тетрагідрофурану, 1М розчин у тетрагідрофурані (24,0мл, 24,0ммоль). Через 1год випарити з одержанням залишку. Хроматографувати на силікагелі з елююванням сумішшю (8:2) EtOAc:MeOH + 2% NH₄OH з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 18 одержали такі сполуки: 2-нафт-1-ілетиламін.

Приклад 19

5-метансульфонілтриптамін

Змішати 2-(3-хлорпропіл)-[1,3]-діоксолан (6,69г, 44,5ммоль), гідрохлорид (4-метансульфонілфеніл)гідазину (9,92г, 44,5ммоль) та Na₂HPO₄ (1,58г, 11,1ммоль) у 300мл суміші ме-

танолу/води (1:1). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 4,5 год охолодити до температури навколишнього середовища, після чого випарити з одержанням залишку. Розчинити залишок у 1N розчині NaOH та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари, промити розсоллом, висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати, після чого концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметану/2N розчину NH_3 (метанол) (84/16) з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини світло-брунатного кольору: т.пл. 134-138°C, MS (ACPI) (мас-спектрометрія з хімічною іонізацією під атмосферним тиском): m/e 239,1 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: обчислено: C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; встановлено: C, 55,33; H, 5,97; N, 11,48.

Приклад 20

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етиламін

Змішати ди-трет-бутилдикарбонат (1,2г, 5,34ммоль), 6-хлортриптамін (866,4мг, 4,45ммоль) та NaHCO_3 (598,2мг) у діоксані (50мл). Перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 15 год випарити з одержанням залишку, розподілити залишок між водою та дихлорметаном. Відокремити шари і екстрагувати водний шар дихлорметаном. Об'єднати органічні шари, промити розсоллом, висушити (Na_2SO_4), відфільтрувати, після чого випарити з одержанням цільової сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору.

Приклад 21A

N-метил-2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етиламін

Змішати N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етиламін (1,3г, 4,41ммоль) та сухий тетрагідрофуран (20мл), і крапля за краплею додати до охолодженої на льодяній бані суспензії LiAlH_4 (1,0г, 26,5ммоль) у сухому тетрагідрофурани (30мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 2 год охолодити до температури навколишнього середовища і перемішувати. Через 15 год швидко припинити реакцію доданням холодного насиченого розчину NaSO_4 (100мл/моль), перемішувати впродовж 1 год при температурі навколишнього середовища, після чого відфільтрувати під вакуумом. Промити осад тетрагідрофураном, випарити фільтрат і промити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням сумішшю дихлорметану/2M розчину NH_3 (метанол) (84/16) з одержанням цільової сполуки: MS (ACPI): m/e 209,0 (M+1).

Приклад 21B

5-(4-фторфеніл)-1H-індол

Змішати 5-броміндол (5,00г, 25,50ммоль) та $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,47г, 1,28ммоль) у толуолі (510мл). Через 30 хв додати розчин 4-фторбензолборонової кислоти (5,35г, 38,26ммоль) у етанолі (153мл), після чого додати насичений розчин NaHCO_3 (255мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 4 год охолодити до температури навколишнього середовища, вилити у насичений розчин NaCl (250мл) і відокремити органічний шар. Екстрагувати органічний шар етилацетатом. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити, після чого випарювати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюю-

ванням сумішшю етилацетату/гексану (10/90) з одержанням цільової сполуки: т.пл. 84-89°C. MS (ACPI): m/e 212,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}$: обчислено: C, 79,60; H, 4,77; N, 6,63; встановлено: C, 79,33; H, 4,92; N, 6,64.

За способом Прикладу 21 одержали такі сполуки:

а) 5-феніл-1H-індол: т.пл. 71-74°C. MS (ACPI): m/e 194,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}$: обчислено: C, 87,01; H, 5,74; N, 7,25; встановлено: C, 86,67; H, 5,82; N, 7,31.

б) 4-фенілфенетиламіну гідрохлорид: (Виключення - Хроматографувати залишок на силікагелі із застосуванням суміші дихлорметану/2N розчину NH_3 (метанол) (90/10) з одержанням кінцевого продукту. Хлористоводневу сіль одержали у етилацетаті: MS (ACPI): m/e 198,1 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}$: обчислено: C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; встановлено: C, 71,66; H, 6,90; N, 5,94.

Приклад 22

7-ціан-1H-індол

Змішати 7-броміндол (4,72г, 24,0ммоль) та ціанід міді (4,30г, 48,1ммоль) у 1-метил-2-піролідіні (40мл). Нагріти до температури 200°C. Через 2,5 год охолодити до кімнатної температури, додати суміш води-етилацетату (200мл, 1/1) з одержанням твердої речовини. Профільтрувати через целіт, екстрагувати фільтрат етилацетатом, об'єднати органічні шари, промити розсоллом, висушити над Na_2SO_4 , відфільтрувати та випарити in vacuo з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням сумішшю гексан:етилацетат (10:1) з одержанням (1,87г) цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 6,64-6,66 (m, 1H), 7,17 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,0H), 12,03 (br, 1H).

Приклад 23

3-форміл-5-ціан-1H-індол

Крапля за краплею додати оксихлорид фосфору (11,76г, 76,67ммоль) до диметилформаміду (24,3мл) з одночасним підтриманням температури на рівні не нижче ніж 10°C. Нагріти до температури навколишнього середовища та перемішувати впродовж 15хв при температурі навколишнього середовища. Крапля за краплею додати розчин 5-ціаноіндолу (10,00г, 70,34ммоль) у диметилформаміді (30мл) з одночасним підтриманням температури нижче 35°. Через 1 год вилити реакційну суміш у суміш води з льодом (300мл), після чого з перемішуванням додати 5N розчин NaOH (54мл). Повільно додати додаткову кількість 5N розчину NaOH (19,7мл), після чого нагрівати до температури 90°C впродовж 1хв, потім охолодити до температури навколишнього середовища з одержанням осаду. Відфільтрувати осад, промити водою і висушити з одержанням цільової сполуки: т.пл. 248-250°C. MS (ACPI): m/e 171,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$: обчислено: C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; встановлено: C, 70,41; H, 3,53; N, 16,33.

За способом Прикладу 23 одержали такі сполуки:

а) 3-форміл-5-(4-фторфеніл)-1H-індол; т.пл. 215-217°C. MS (ACPI): m/e 239,1 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}$: обчислено: C, 75,30; H, 4,21; N, 5,85; встановлено: C, 74,94; H, 4,17; N, 5,84;

б) 3-форміл-5-феніл-1Н-індол; т.пл. >250°C. MS (ACPI): m/e 222,1 (M+1). Аналіз для C₁₅H₁₁NO: обчислено: С, 81,43; Н, 5,01; N, 6,33; встановлено: С, 81,04; Н, 5,05; N, 6,36;

с) 3-форміл-6-метил-1Н-індол; т.пл. 178-180°C. MS (ACPI): m/e 159,9 (M+1). Аналіз для C₁₀H₉NO: обчислено: С, 75,45; Н, 5,70; N, 8,80; встановлено: С, 75,60; Н, 5,78; N, 8,97;

д) 3-форміл-6-ціан-1Н-індол; т.пл. 246°C. MS (ACPI): m/e 171,0 (M+1). Аналіз для C₁₀H₆N₂O: обчислено: С, 70,58; Н, 3,55; N, 16,46; встановлено: С, 70,51; Н, 3,59; N, 16,40; і

е) 3-форміл-6-трифторметокси-1Н-індол; т.пл. 189-192°C. MS (ACPI): m/e 230,0 (M+1). Аналіз для C₁₀H₆F₃NO₂: обчислено: С, 52,41; Н, 2,64; N, 6,11; встановлено: С, 52,31; Н, 2,61; N, 6,09.

ф) 3-форміл-7-ціан-1Н-індол; ¹Н ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 7,41 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,42-8,50 (m, 2H), 10,02 (s 1H), 13,06 (br, 1H).

г) 3-форміл-6-бром-1Н-індол; т.пл. 197-200°C. Аналіз для C₉H₆BrNO: обчислено: С, 48,25; Н, 2,70; N, 6,25; встановлено: С, 47,87; Н, 2,68; N, 6,17.

н) 3-форміл-7-фтор-1Н-індол; т.пл. 211-214°C. MS(ACPI): m/e 163,9 (M+1). Аналіз для C₉H₆FNO: обчислено: С, 66,26; Н, 3,71; N, 8,59; встановлено: С, 66,12; Н, 3,67; N, 8,56.

Приклад 25

3-(2-нітровініл)-5-ціан-1Н-індол

Змішати 3-форміл-5-ціано-1Н-індол (10,60г, 63,32ммоль) та розчин ацетату амонію (10,60г) у нітрометані (660мл). Нагріти до температури 90°C. Через 2год охолодити до температури навколишнього середовища з одержанням осаду. Відфільтрувати осад, промити сумішшю (1:1) MeOH/води (500мл) та висушити з одержанням цільової сполуки: т.пл. 247-251°C. MS (ACPI): m/e 214,0 (M+1).

За способом Прикладу 25 одержали такі сполуки:

а) 3-(2-нітровініл)-5-(4-фторфеніл)-1Н-індол; т.пл. 217-220°C. MS (ACPI): m/e 282,2 (M+1). Аналіз для C₁₅H₁₀FN₂O₂: обчислено: С, 68,08; Н, 3,93; N, 9,92; встановлено: С, 67,73; Н, 3,92; N, 9,73;

б) 3-(2-нітровініл)-5-феніл-1Н-індол; MS (ACPI): m/e 265,1 (M+1);

с) 3-(2-нітровініл)-6-метил-1Н-індол; MS (ACPI): m/e 203,1 (M+1);

д) 3-(2-нітровініл)-6-ціан-1Н-індол; т.пл. >250°C. MS (ACPI): m/e 212,0 (M-1). Аналіз для C₁₁H₇N₃O₂: обчислено: С, 61,97; Н, 3,31; N, 19,71; встановлено: С, 62,09; Н, 3,34; N, 20,06; і

е) 3-(2-нітровініл)-6-трифторметокси-1Н-індол; т.пл. 139-143°C. MS (ACPI): m/e 273,0 (M+1).

ф) 3-(2-нітровініл)-6-фенокси-1 Н-індол: ¹Н ЯМР (DMSO d₆) 12,1 (s, 1H), 8,38-8,34 (d, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H).

г) 3-(2-нітровініл)-5-(піридин-3-ілокси)-1Н-індол: ISMS (мас-спектрометрія з розсіюванням іонів) 282 (M+1); ¹Н ЯМР (DMSO-d₆) 9,5 (bs, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H).

н) 3-(2-нітровініл)-7-ціан-1Н-індол: ¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ 7,36 (t, 1H, J=7,7Гц), 7,76 (d, 1H, J=7,2Гц), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,36-8,46 (m, 3H); мас-

спектрометрія з електророзпилюванням, m/e: 212,1 (M-1).

і) 3-(2-нітровініл)-6-бром-1Н-індол; т.пл. 210°C, з розкладом. Аналіз для СюНуВг^Ог: обчислено: С, 44,97; Н, 2,64; N, 10,49; встановлено: С, 44,62; Н, 2,70; N, 10,49.

ј) 3-(2-нітровініл)-7-фтор-1Н-індол; т.пл. 176-180°C. MS (ACPI): m/e 207,1 (M+1). Аналіз для C₁₀H₇FN₂O₂: обчислено: С, 58,26; Н, 3,42; N, 13,59; встановлено: С, 58,01; Н, 3,31; N, 13,26.

Приклад 26

3-(2-нітроетил)-5-ціан-1Н-індол

Додати борогідрид натрію (25,65г, 678ммоль) до охолодженого на льодяній бані розчину 3-(2-нітровініл)-5-ціано-1Н-індолу (12,68г, 59,5ммоль) у суміші (1:1) MeOH/диметилформаміду (600мл). Через 1,5год додати розеол (600мл), після чого довести рН до приблизно 7 за допомогою 5N розчину HCl. Випарити під зниженим тиском для видалення метанолу, після чого екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na₂SO₄), після чого випарити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням дихлорметаном з одержанням, після випарювання, цільової сполуки у вигляді безбарвних призм: т.пл. 132-136°C. MS (ACPI): m/e 215,0 (M+1). Аналіз для C₁₁H₉N₃O₂: обчислено: С, 61,39; Н, 4,22; N, 19,52; встановлено: С, 61,09; Н, 4,10; N, 19,16.

За способом Прикладу 26 одержали такі сполуки: а) 3-(2-нітроетил)-7-ціан-1Н-індол; ¹Н ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 3,39 (t, 2H, J=6,9Гц), 4,87 (t, 2H, J=7,0Гц), 7,17 (t, 1H, J=7,4Гц), 7,38 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, J=7,4Гц), 7,99 (d, 1H, J=7,9Гц), 11,96 (br, 1H). Мас-спектрометрія з електророзпилюванням, m/e: 214,1 (M-1).

Приклад 27

5-ціанотриптамін

Додати цинковий пил (16,22г, 248,1ммоль) чотирма порціями до 2N розчину HCl (300,0мл). Крапля за краплею додати 3-(2-нітроетил)-5-ціано-1Н-індол (2,25г, 10,5ммоль) у вигляді розчину у метанолі (300,0мл). Нагріти до кипіння. Через 2,5год охолодити до температури навколишнього середовища, довести рН до 11 із застосуванням 5N розчину NaOH, профільтрувати через шар целіту, промити водою, після чого екстрагувати фільтрат дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na₂SO₄), після чого випарити з одержанням цільової сполуки: т.пл. 102-105°C, MS (ACPI): m/e 186,1 (M+1). Аналіз для C₁₁H₁₁N₃: обчислено: С, 71,33; Н, 5,99; N, 22,69; встановлено: С, 71,03; Н, 5,91; N, 22,64.

За способом Прикладу 27 одержали такі сполуки: а) 3-(2-аміноетил)-7-ціан-1Н-індол; ¹Н ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 2,76-2,82 (m, 4H), 7,15 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,31 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J=7,4Гц), 7,91-7,94 (m, 1H), 11,80 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням, m/e: 186,1 (M+1), 184,1 (m-1).

За способом Прикладу 27 одержали такі сполуки: а) 6-бромтриптамін; т.пл. 114-116°C. Аналіз для C₁₀H₁₁BrN₂: обчислено: С, 50,23; Н, 4,64; N, 11,72; встановлено: С, 49,96; Н, 4,49; N, 11,47.

Приклад 28

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(5-ціан-1H-індол-3-іл)етиламін

Змішати ди-трет-бутилдикарбонат та розчин 5-ціанотриптаміну (1,33г, 7,15ммоль) і 2N розчин NaOH (4,2мл) у тетрагідрофурані (60мл). Через 3год при температурі навколишнього середовища випарити з одержанням залишку. Розчинити залишок у воді та екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na_2SO_4) та випарити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/2K розчину NH_3 (метанол) (97/3) з одержанням цільової сполуки: т.пл. 129-132°C. MS (ACPI): m/e 286,2 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: обчислено: C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73; встановлено: C, 67,16; H, 6,68; N, 14,46.

За способом Прикладу 28 одержали такі сполуки: а) N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-ціан-1H-індол-3-іл)етиламін.

Приклад 29

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(5-амідо-1H-індол-3-іл)етиламін

Змішати воду (64,0мл) та NaOH (8,53г) і охолодити до температури приблизно 5°C на льодяній бані. Додати розчин N-трет-бутоксикарбоніл-2-(5-ціано-1H-індол-3-іл)етиламіну (1,85г, 6,50ммоль) у етанолі (128,0мл), після чого додати до охолодженого розчину. Крапля за краплею додати 30% розчин пероксиду (6,4мл) з одночасним підтриманням температури на рівні нижче 5°C. Через 30хв нагріти до температури навколишнього середовища. Через 22год розкласти надлишок пероксиду шляхом додавання 20% розчину бісульфіту натрію (45,0мл) з перемішуванням. Через 30хв випарити під зниженим тиском для видалення етанолу та екстрагувати одержаний водний розчин етилацетатом. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na_2SO_4), після чого випарити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/2M розчину NH_3 (метанол) (96/4)) з одержанням, після випарювання, цільової сполуки: т.пл. 65-68°C. MS (ACPI): m/e 304,2 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: обчислено: C, 63,35; H, 6,98; N, 13,85; встановлено: C, 63,26; H, 6,99; N, 13,71.

За способом Прикладу 28 одержали такі сполуки:

а) N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-амідо-1H-індол-3-іл)етиламін: MS (ACPI): m/e 302,3 (M-1).

Приклад 30

5-амідотриптамін

Розчинити N-трет-бутоксикарбоніл-2-(5-амідо-1H-індол-3-іл)етиламін (1,83г, 6,04ммоль) у діоксані (25,0мл). Крапля за краплею додати 4M розчин HCl у діоксані (7,5мл). Через 18год відфільтрувати тверду речовину і промити діетиловим ефіром з одержанням, після висушування, цільової сполуки у вигляді гідрохлориду: т.пл. 192-195°C. MS (ACPI): m/e 202,0 (M+1).

За способом Прикладу 30 одержали такі сполуки: а) 6-амідотриптамін: т.пл. 169-173°C. MS (ACPI): m/e 204,1 (M+1).

Приклад 32

5-(4-фторфеніл)триптамін

Змішати LiAlH_4 (2,66г, 70,17ммоль) та безводний тетрагідрофуран (70,0мл) і охолодити суспензію на льодяній бані. Крапля за краплею додати розчин 5-(4-фторфеніл)-3-(2-нітровініл)-1H-індолу (3,30г, 11,69ммоль) у сухому тетрагідрофурані (30,0мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 1год охолодити до температури навколишнього середовища і перемішувати. Через 15год швидко припинити реакцію додаванням холодного насиченого розчину Na_2SO_4 (100мл/моль), і перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 1год профільтрувати. Промити осад тетрагідрофураном, та випарити фільтрат з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/2N розчину NH_3 (метанол) (80/20)) з одержанням цільової сполуки. Одержати хлористоводневу сіль у діетиловому ефірі: т.пл. >250°C. MS (ACPI): m/e 255,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2$: обчислено: C, 66,09; H, 5,55; N, 9,63; встановлено: C, 65,78; H, 5,48; N, 9,58.

За способом Прикладу 32 одержали такі сполуки:

а) 5-фенілтриптамін; т.пл. 244-246°C. MS (ACPI): m/e 237,1 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$: обчислено: C, 70,45; H, 6,28; N, 10,27; встановлено: C, 70,75; H, 6,33; N, 10,27, (виділено як гідрохлорид);

б) 6-метилтриптамін; т.пл. 139-141°C. MS (ACPI): m/e 175,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$: обчислено: C, 75,82; H, 8,10; N, 16,08; встановлено: C, 76,05; H, 8,26; N, 16,12.

в) 6-трифторметокстриптамін; MS (ACPI): m/e 245,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: обчислено: C, 54,10; H, 4,54; N, 11,47; встановлено: C, 53,92; H, 4,50; N, 11,06.

г) 7-фтортриптамін; MS (ACPI): m/e 179,0 (M+1). Аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FN}_2$: обчислено: C, 67,40; H, 6,22; N, 15,72; встановлено: C, 67,06; H, 6,11; N, 15,48.

Приклад 33

6-етоксикарбоніл-1H-індол

Змішати 6-карбокси-1H-індол та етанол (110мл) і охолодити до температури 5°C. Крапля за краплею додати концентровану H_2SO_4 (96%, 11,08мл) з одночасним підтриманням температури на рівні нижче 10°C. Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 4год охолодити та вилити до суміші льоду/води, довести pH до приблизно 9 та екстрагувати етилацетатом. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na_2SO_4), після чого концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням хлороформом з одержанням, після випарювання, цільової сполуки: т.пл. 72-75°C. MS (ACPI): m/e 189,9 (M+1).

Приклад 34

3-(2-нітровініл)-6-етоксикарбоніл-1H-індол

Змішати 1-диметиламіно-2-нітроетилен (1,93г, 16,58ммоль) та трифтороцтову кислоту (10,0мл) і перемішувати до розчинення. Додати 6-етоксикарбоніл-1H-індол (3,14г, 16,58ммоль), і перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 1год вилити реакційну суміш до суміші льоду/води, екстрагувати етилацетатом, після чого випарити з одержанням залишку. Пере-

мішати залишок у теплому етанолі, охолодити до температури навколишнього середовища, потім відфільтрувати та висушити з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку темно-жовтого кольору: т.пл. 241°C. MS (ACPI): m/e 261,1 (M+1). Аналіз для C₁₃H₁₂N₂O₄: обчислено: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76; встановлено: C, 59,99; H, 4,63; N, 10,59.

Приклад 35

3-(2-нітроетил)-6-етоксикарбоніл-1H-індол

Змішати 3-(2-нітровініл)-6-етоксикарбоніл-1H-індол (4,0г, 15,37ммоль) та NaBH₄ (726,7мг, 19,21ммоль) у 100мл суміші тетрагідрофурану/метанолу (9:1) і перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 1,5год концентрувати з одержанням залишку. Розподілити залишок між розсоллом та етилацетатом, промити розсоллом, об'єднати органічні шари, висушити (Na₂SO₄), потім випарити з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку жовтого кольору: т.пл. 124-127°C. MS (ACPI): m/e 263,0 (M+1). Аналіз для C₁₃H₁₄N₂O₄: обчислено: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; встановлено: C, 59,40; H, 5,36; N, 10,53.

За способом Прикладу 35 одержали такі сполуки:

а) 3-(2-нітроетил)-6-ціан-1H-індол: м/е 214,1 (M-1). Аналіз для C₁₁H₉N₃O₂: обчислено: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,52; встановлено: C, 61,05; H, 4,09; N, 19,19.

б) 3-(2-нітроетил)-6-бром-1H-індол;

с) 3-(2-нітроетил)-6-метансульфоніл-1H-індол; т.пл. 162-164°C. MS (ACPI): m/e 269,1 (M+1).

д) 3-(2-нітроетил)-6-бензолсульфоніл-1H-індол (вияток: було використано 75мл THF).

Приклад 36

6-етоксикарбонілтриптамін

Змішати Pt₂O (440мг) та розчин 3-(2-нітроетил)-6-етоксикарбоніл-1H-індолу (3,55г, 13,54ммоль) у етилацетаті (100мл). Гідрогенізувати під тиском 60фунт/дюйм² (410кПа) та при температурі навколишнього середовища. Через 4год профільтрувати через шар целіту, і концентрувати фільтрат з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/2N розчину NH₃ (метанол) (85/15) з одержанням після випарювання цільової сполуки у вигляді порошку не зовсім білого кольору: т.пл. 127-131°C. MS (ACPI): m/e 233,0 (M+1). Аналіз для C₁₃H₁₆N₂O₂: обчислено: C, 67,22; H, 6,94; N, 12,06; встановлено: C, 66,87; H, 6,86; N, 11,86.

За способом Прикладу 36 одержали такі сполуки:

а) 6-ціанотриптамін: т.пл. 144-147°C. MS (ACPI): m/e 186,0 (M+1). Аналіз для C₁₁H₁₁N₃: обчислено: C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69; встановлено: C, 71,10; H, 5,89; N, 22,38.

б) 6-метансульфонілтриптамін: т.пл. 149-153°C. MS (ACPI): m/e 239,1 (M+1). Аналіз для C₁₁H₁₄N₂O₂S: обчислено: C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; встановлено: C, 55,12; H, 5,82; N, 11,97.

с) 6-бензолсульфонілтриптамін: т.пл. 169-172°C. MS (ACPI): m/e 301,0 (M+1).

Приклад 38

6-трифторметокси-1H-індол

Змішати 1-метил-4-трифторметоксибензол (5,44г, 30,87ммоль) та H₂SO₄ (96%, 30,9мл). Охолодити до температури приблизно 0°C. Крапля за краплею додати димлячу HNO₃ (2,06г, 32,72ммоль) з одночасним підтриманням температури на рівні нижче 10°C. Після завершення додання нагріти до температури навколишнього середовища. Через 2,5год вилити одержану суміш у суміш льоду/води, екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na₂SO₄), після чого концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю гексану/етилацетату (75/25) з одержанням після випарювання 1-метил-2-нітро-4-трифторметоксибензолу: MS (ACPI): m/e 220,1 (M-1).

Змішати 1-метил-2-нітро-4-трифторметоксибензол (3,73г, 16,86ммоль), піролідін (1,32г, 18,55ммоль), N,N-диметилформаміддиметилацеталь (6,03г, 50,58ммоль) та сухий диметилформамід (35мл). Нагріти до температури приблизно 105°. Через 19год видалити диметилформамід під зниженим тиском з одержанням маслянистого залишку. Змішати залишок та етилацетат, промити розсоллом, висушити (Na₂SO₄), після чого концентрувати з одержанням N,N-диметил-2-(2-нітро-4-трифторметоксифеніл)вініламіну.

Змішати N,N-диметил-2-(2-нітро-4-трифторметоксифеніл)вініламін

(4,64г, 16,8ммоль) та нікель Ренея® (900мг) у етанолі (100мл). Гідрогенізувати під тиском 60фунт/дюйм² (410кПа) та при температурі навколишнього середовища. Через 18год профільтрувати через шар целіту, концентрувати фільтрат з одержанням залишку і хроматографувати на силікагелі з елюванням сумішшю гексану/етилацетату (30/70) з одержанням після випарювання цільової сполуки у вигляді порошку не зовсім білого кольору: т.пл. 59°C. MS (ACPI): m/e 200,0 (M-1).

Приклад 39

2-фенілфенетиламін

Змішати 2-фенілфенілацетонітрил (4,69г, 24,26ммоль) та діетиловий ефір (10мл) і крапля за краплею додати до охолодженого (-10°C) розчину LiAlH₄ (2,76г, 72,81ммоль) у діетиловому ефірі (100мл). Нагріти до температури навколишнього середовища. Через 2год швидко припинити реакцію доданням холодного насиченого розчину сульфату натрію (100мл/моль). Осад відфільтрувати, одержаний фільтрат висушити (Na₂SO₄), профільтрувати і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/2N розчину NH₃ (метанол) (95/5) з одержанням цільової сполуки у вигляді масла жовтого кольору. Одержати хлористоводневу сіль у діетиловому ефірі: т.пл. 197-199°C. MS (ACPI): m/e 198,1 (M+1). Аналіз для C₁₄H₁₆ClN: обчислено: C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; встановлено: C, 72,15; H, 6,84; N, 6,09.

Приклад 40

7-хлор-1H-індол

За способом J. Med. Chem. (1990, 33, 2777), крапля за краплею додати розчин 2-хлораніліну

(5,8г, 45,45ммоль) у безводному толуолі (80мл) до холодного 1М розчину BCl_3 (50мл) у дихлорметані. Після завершення додання, перемішувати реакційну суміш при температурі 0°C впродовж 10хв. Через 10хв при температурі 0°C , 5 рівними порціями впродовж 45хв додати хлорацетонітрил (13,72г, 11,53ммоль, 181,8ммоль, 4екв.) та трихлорид алюмінію (6,67г, 50ммоль, 1,1екв.), після чого нагрівати зі зворотним холодильником ($\sim 65^\circ\text{C}$). Через 6год охолодити до кімнатної температури. Через 16год охолодити реакційну суміш на льодяній бані, додати 2N розчин HCl (61,4мл), після чого нагріти реакційну суміш до кипіння. Через 45хв охолодити на льодяній бані, нейтралізувати кислоту 2N розчином NaOH із підтриманням температури реакційної суміші на рівні нижче 15°C , доки рівень рН не досягне приблизно 5. Перенести реакційну суміш до ділільної лійки і видалити органічний шар. Екстрагувати водний шар дихлорметаном ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднати органічні шари, висушити над MgSO_4 , профільтрувати і видалити розчинник in vacuo з одержанням 1-(2-аміно-3-хлорфеніл)-2-хлоретанону, який можна використовувати без додаткового очищення.

Розчинити 1-(2-аміно-3-хлорфеніл)-2-хлоретанон (7,0г, 34,30ммоль) в 10% водному розчині 1,4-діоксану (75мл). Обережно додати NaBH_4 (2,6г, 68,6ммоль, 2екв.) у вигляді твердої речовини. Нагріти до кипіння. Через 4год охолодити до кімнатної температури, розбавити водою (300мл) та екстрагувати дихлорметаном ($2 \times 200\text{мл}$). Об'єднати органічні шари, висушити над MgSO_4 , профільтрувати та видалити розчинник in vacuo з одержанням у колбі масла світло-брунатного кольору. Очистити масло засобами вискоєфективної рідинної хроматографії (сілікагелева рухома фаза: 100% гексан:50% розчин EtOAc у гексані впродовж 50хв) з одержанням цільової сполуки у вигляді масла брунатного кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO- d_6): 5,16 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,70 (bs, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,09 (m, 2H); MS (ES+) (мас-спектрометрія з пружним розсіюванням): m/z 154, 152 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

За способом Прикладу 40 одержали такі сполуки:

а) 5-бром-7-етил-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO- d_6): 1,25 (t, 3H), 2,85 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 11,28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 224, 226 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}$: обчислено: C, 53,60; H, 4,50; N, 6,25; встановлено: C, 53,50; H, 4,34; N, 6,22.

Приклад 42

6-трифторметил-1H-індол

Змішати 2-бром-5-трифторметилфеніламін (27,06г, 112,74ммоль) та 200мл піридину. Охолодити на льодяній бані та додати етилхлорформіат (18,35г, 169,11ммоль, 1,5екв.). Після закінчення додання витримати реакційну суміш із повільним нагріванням до кімнатної температури. Через 18год випарити in vacuo з одержанням залишку. Розчинити залишок у суміші Et_2O /вода і перенести до ділільної лійки. Відокремити шари, екстрагувати водний шар Et_2O ($2 \times 300\text{мл}$), об'єднати органічні шари, висушити над MgSO_4 , профільтрувати та випарити in vacuo з одержанням етилового ефіру N-(2-бром-5-трифторметилфеніл)карбамінової

кислоти, який може використовуватись без додаткового очищення.

За процедурою, опис якої наведено у J. Org. Chem. 1997, 62, 6507, змішати етиловий ефір N-(2-бром-5-трифторметилфеніл)карбамінової кислоти (34,33г, 110ммоль), триетиламін (300мл), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II) (5,4г, 7,7ммоль) та йодид міді (I) (1,47г, 7,7ммоль). Видалити розчин темного кольору, двічі заповнити N_2 , після чого з енергійним перемішуванням швидко додати (триметилсиліл)ацетилен (16,21г, 165ммоль, 23,32ммоль). Нагріти до температури 80°C . Коли за даними тонкошарового хроматографування буде підтверджено відсутність вихідного матеріалу, додати воду та Et_2O , профільтрувати через шар целіту і випарити фільтрат in vacuo з одержанням залишку. Розбавити залишок водою, екстрагувати Et_2O , об'єднати органічні шари і випарити з одержанням масла темно-брунатного кольору. Абсорбувати масло сілікагелем і внести до короткої сілікагелевої колонки, урівноваженої 100% гексаном. Промити 100% гексаном (2л) і елювати продукт 1% розчином EtOAc у гексані. Об'єднати фракції, що містять продукт і видалити розчинник in vacuo з одержанням 5-трифторметил-2-триметилсиланілетинілфеніламіну у вигляді масла червоного/брунатного кольору; MS (IS): m/z 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Обережно додати NaH (10,83г, 60% розчин у маслі, 270,8ммоль, 4екв.) до EtOH (200мл). Після охолодження додати розчин 5-трифторметил-2-триметилсиланілетинілфеніламіну (22,3г, 67,7ммоль) у EtOH (400мл) з енергійним перемішуванням. Через 2год нагрівати зі зворотним холодильником. Через 4год випарити in vacuo для видалення EtOH , розбавити одержаний осад водою і екстрагувати Et_2O . Об'єднати органічні шари, промити розсолон, висушити над MgSO_4 , профільтрувати і випарити з одержанням масла темного кольору. Абсорбувати масло сілікагелем і внести до короткої сілікагелевої колонки. Промити 20% розчином EtOAc у гексані. Об'єднати фракції, що містять продукт і видалити розчинник з одержанням масла темно-брунатного кольору. Піддати масло додатковому очищенню засобами вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка з діоксидом кремнію) із застосуванням градієнта від 1% розчину Et_2O у гексані до 15% розчину Et_2O у гексані. Об'єднати фракції, що містять продукт і видалити розчинник з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO- d_6): 6,58 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,74 (m, 2H), 11,51 (bs, 1H); MS(EI+): m/z 185 (M^+).

За способом Прикладу 42 одержали такі сполуки: а) 5-ізопропіл-1H-індол: MS(ES+): m/z 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (ES)-: m/z 158 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Приклад 44

6-фтор-5-метокси-1H-індол

Розчинити димлячу азотну кислоту (24мл) у концентрованій H_2SO_4 у круглодонній колбі. За допомогою піпетки крапля за краплею з енергійним перемішуванням додати 3,4-дифторбромбензол (20г, 104ммоль). Після завершення додання перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2год, вилити реа-

кційну суміш у суміш води з льодом та екстрагувати Et₂O (2×250мл). Зібрати та об'єднати органічні шари, висушити над MgSO₄, профільтрувати, і видалити розчинник з одержанням 1-бром-4,5-дифтор-2-нітробензолу у вигляді масла світло-жовтого кольору.

Додати 1-бром-4,5-дифтор-2-нітробензол (24г, 100ммоль) до розчину метоксиду натрію (1,2екв.) у MeOH. Після завершення додання, перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 2,5год. Видалити розчинник in vacuo. розбавити залишок водою і екстрагувати Et₂O (2×250мл). Об'єднати органічні шари, висушити над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник in vacuo з одержанням 1-бром-4-фтор-5-метокси-2-нітробензолу у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,99 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,83 (d, 1H); MS(FD+) (мас-спектрометрія з польовою десорбцією): m/z 249, 251 (M+); аналіз для C₇H₅BrFNO₃: обчислено: C, 33,63; H, 2,02; N, 5,60; встановлено: C, 33,79; H, 1,98; N, 5,62.

Змішати 1-бром-4-фтор-5-метокси-2-нітробензол (20,5г, 82ммоль) та Pt на деревному вугіллі (сульфидовану) у тетрагідрофурани (600мл) та гідрогенізувати під тиском 60фунт/дюйм² (414кПа) впродовж 4год. Профільтрувати реакційну суміш через шар целіту для видалення катализатора і видалити розчинник з одержанням 2-бром-5-фтор-4-метоксіаніліну у вигляді твердої речовини брунатного кольору, яка може використовуватись без додаткового очищення.

За способом Прикладу 42, із застосуванням 2-бром-5-фтор-4-метоксіаніліну, одержують етиловий ефір N-(2-бром-5-фтор-4-метоксифеніл)карбаїнової кислоти у вигляді твердої речовини брунатного кольору: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,33 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,97 (bd, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M+); етиловий ефір N-(5-фтор-4-метокси-2-триметилсиланілетинілфеніл)карбаїнової кислоти у вигляді твердої речовини жовтого кольору: MS(ES+): m/z 310 (M+H)⁺; (ES-): m/z 308 (M-H)⁻; і цільову сполуку у вигляді твердої речовини: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,93 (s, 3H), 6,48 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 8,11 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 166 (M+H)⁺; (ES-): m/z 164 (M-H)⁻; аналіз для C₉H₈FNO: обчислено: C, 65,45; H, 4,88; N, 8,48; встановлено: C, 65,17; H, 4,97; N, 8,70.

Приклад 45

5,6-дифтор-1H-індол

За способом Прикладу 42 одержують 2-бром-4,5-дифторанілін; з якого одержують етиловий ефір N-(2-бром-4,5-дифторфеніл)карбаїнової кислоти; з якого одержують етиловий ефір N-(4,5-дифтор-2-триметилсиланілетинілфеніл)карбаїнової кислоти; з якого одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO-d₆): 6,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 11,25 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 152 (M-H)⁻. Аналіз для C₈H₅F₂N: обчислено: C, 62,75; H, 3,29; N, 9,15; встановлено: C, 62,41; H, 3,12; N, 8,98.

Приклад 46

5-трифторметокси-1H-індол

За способом Прикладу 42 і з використанням 2-бром-4-(трифторметокси)аніліну одержують етиловий ефір N-(2-бром-4-трифторметоксифеніл)карбаїнової кислоти: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,34 (t, 3H), 4,25 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,20 (d, 1H); MS(ES-): m/z 326, 328 (M-H)⁻; аналіз для C₁₀H₉BrF₃NO₃: обчислено: C, 36,6096; H, 2,7650; N, 4,2692; встановлено: C, 36,50; H, 2,67; N, 3,97; з якого одержують етиловий ефір N-(4-трифторметокси-2-триметилсиланілетинілфеніл)карбаїнової кислоти; з якого одержують цільову сполуку у вигляді масла жовтого кольору: MS(ES-): m/z 200 (M-H)⁻.

Приклад 47

4-феніл-1H-індол

За способом Kappera (Carrera) та Sheppard (Sheppard) у Synlett. 1994, 93-94, цільову сполуку одержують із 4-броміндолу: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO-d₆): 6,56 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,67 (m, 2H), 11,27 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 194 (M+H)⁺; (ES-): m/z 192 (M-H)⁻.

Приклад 48

(2-нітро-5-трифторметилфеніл)-ацетонітрил

За способом Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208, цільову сполуку одержують із використанням 4-нітробензотрифториду (15г, 78,49ммоль): MS(ES-): m/z 229 (M-H)⁻.

Приклад 49

5-трифторметил-1H-індол

За способом Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208, цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору одержують з використанням (2-нітро-5-трифторметилфеніл)ацетонітрилу: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO-d₆): 6,60 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 11,51 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 184 (M-H)⁻.

Приклад 50

3-форміл-4-метокси-1H-індол

З енергійним перемішуванням до диметилформаміду (який було охолоджено на льодяній бані) додати оксихлорид фосфору (1,1екв.). Після завершення додання перемішувати на льодяній бані впродовж 10хв, після чого з енергійним перемішуванням додати розчин 4-метокси-1H-індолу (5г) у безводному диметилформаміді. Продовжувати перемішування при температурі 0°C. Через 1год нагріти до кімнатної температури. Через 16год з енергійним перемішуванням обережно додати 4екв. 2N розчину NaOH. Нагріти до температури приблизно 80°C, після чого охолодити. Вилити реакційну суміш у холодну воду з енергійним перемішуванням з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і висушити у вакуумній печі при кімнатній температурі з одержанням цільової сполуки. Підкислити фільтрат і екстрагувати EtOAc. Об'єднати органічні шари і промити 50% розсоллом. Зібрати органічний шар, висушити (MgSO₄), профільтрувати і видалити розчинник з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини світло-пурпурового кольору. Загальний вихід цільової сполуки дорівнює 5,44г: MS (ES+): m/z 175 (M+H)⁺, 160 (M-CH₃)⁺; (ES-): m/z 174 (M-H)⁻.

За способом Прикладу 50 одержали такі сполуки:

а) 3-форміл-6-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,79 (s, 3H); 6,85 (dd, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,86 (s, 1H); 11,92 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 176 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 174 (M-H) $^-$;

б) 3-форміл-7-метокси-1H-індол;

с) 3-форміл-4-хлор-1H-індол;

д) 3-форміл-6-хлор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO- d_6): 7,24 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,21 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 180, 178 (M-H) $^-$;

е) 3-форміл-7-хлор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,23 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,38 (bs, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,54 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 180, 178 (M-H) $^-$;

ф) 3-форміл-4-фтор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,01 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,03 (d, 1H), 12,48 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 164 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 162 (M-H) $^-$;

г) 3-форміл-5-метокси-6-трифторметил-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,91 (s, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,95 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 12,29 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 244 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 242 (M-H) $^-$;

х) 3-форміл-6-хлор-5-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3M88 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,08 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 208, 210 (M-H) $^-$;

и) 3-форміл-4-хлор-5-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,89 (s, 3H), 7,13m (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,39 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 (M+H) $^+$ (ES-): m/z 208, 210 (M-H) $^-$;

й) 3-форміл-6-трифторметил-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,52 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,99 (s, 1H), 12,47 (bs, 1H), MS(ES+): m/z 214 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 212 (M-H) $^-$;

к) 3-форміл-5-метокси-2-метил-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,65 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 11,85 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 190 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 188 (M-H) $^-$;

л) 3-форміл-6-фтор-5-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,87 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,03 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 194 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 192 (M-H) $^-$;

м) 3-форміл-5,6-дифтор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,56 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,25 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 182 (M+H) $^+$ (ES-): m/z 180 (M-H) $^-$;

н) 3-форміл-6-хлор-5-фтор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,72 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 198 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 196 (M-H) $^-$;

о) 3-форміл-5-трифторметокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,24 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,97 (bs, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,35 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 230 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 228 (M-H) $^-$; аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$: обчислено; C, 52,4138; H, 2,6391; N, 6,1122; встановлено; C, 52,70; H, 2,73; N, 6,13;

р) 3-форміл-4,6-дифтор-5-метокси-1H-індол, MS(ES+): 212 (M+H) $^+$; (ES-): 210 (M-H) $^-$;

q) 3-форміл-4-феніл-1P-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,07 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 8,20 (bs, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,40 (bs, 1H), MS(ES+): m/z 222 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 220 (M-H) $^-$;

р) 3-форміл-6-феніл-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,35 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,71 (m, 3H), 8,15 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,96 (s, 1H), 12,20 (bs, 1H), MS(EI+): m/z 221 (M) $^+$;

с) 3-форміл-5-ізопропіл-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 1,24 (d, 6H), 2,99 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,02 (bs, 1H); MS(ES+): 188 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 186 (M-H) $^-$;

т) 3-форміл-4,6-дифтор-5-метокси-1-метил-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 10,14 (d, 1H); MS(ES+): m/z 226 (M+H) $^+$; i

у) 3-форміл-4,6-дифтор-1-метил-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,87 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,93 (d, 1H); MS(ES+): 196 (M+H) $^+$.

Приклад 51

3-(2-нітровініл)-4-метокси-1H-індол

Змішати ацетат амонію (висушений після обробки толуолом та видалення толуолу in vacuo) у вигляді твердої речовини (0,75екв.), нітрометан (20екв.) та 4-метокси-1H-індол-3-карбальдегід (5,4г; 30,82ммоль). Нагріти до температури приблизно 65°C. Після того як за даними тонкошарового хроматографування дійдуть висновку про наближення реакції до завершення, додати силікагель та випарити in vacuo для видалення нітрометану. Перенести силікагель із реакційної суміші до верхньої частини короткої силікагелевої колонки і елюювати 25% розчином ацетону у гексані з одержанням, після випарювання, цільової сполуки, яка може використовуватись на наступній стадії без додаткового очищення.

За способом Прикладу 51 одержали такі сполуки:

а) 3-(2-нітровініл)-6-метокси-1H-індол;

б) 3-(2-нітровініл)-7-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,95 (s, 3H), 5,02 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 12,40 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 219 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 217 (M-H) $^-$;

с) 3-(2-нітровініл)-4-хлор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 5,08 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,6 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 221, 223 (M-H) $^-$;

д) 3-(2-нітровініл)-6-хлор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 5,03 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 12,23 (bs, 1H); MS (ES-): m/z 223, 221 (M-H) $^-$;

е) 3-(2-нітровініл)-7-хлор-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 7,23 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H), 12,58 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 225, 223 (M+H) $^+$; (ES-): m/z 223, 221 (M-H) $^-$;

ф) 3-(2-нітровініл)-4-фтор-1H-індол,

г) 3-(2-нітровініл)-5-метокси-6-трифторметил-1H-індол, MS (ES+): m/z 286 (M+); (ES-): m/z 285 (M-H) $^-$;

х) 3-(2-нітровініл)-6-хлор-5-метокси-1H-індол,

i) 3-(2-нітровініл)-4-хлор-5-метокси-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,88 (s, 3H), 5,03 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 12,42 (bs, 1H); MS(ES $^-$): m/z 151, 153 (M-H) $^-$;

j) 3-(2-нітровініл)-6-трифторметил-1H-індол, MS(ES $^+$): m/z 257 (M+H) $^+$; (ES $^-$): m/z 255 (M-H) $^-$;

к) 3-(2-нітровініл)-5-метокси-2-метил-1H-індол, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,58 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,82 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 12,14 (bs, 1H); MS(ES $^+$): m/z 233 (M+H) $^+$; (ES $^-$): m/z 231 (M-H) $^-$;

l) 3-(2-нітровініл)-6-фтор-5-метокси-1H-індол;

м) 3-(2-нітровініл)-5,6-дифтор-1H-індол;

н) 3-(2-нітровініл)-6-хлор-5-фтор-1H-індол;

о) 3-(2-нітровініл)-5-трифторметокси-1H-індол;

р) 3-(2-нітровініл)-4,6-дифтор-5-метокси-1H-індол;

q) 3-(2-нітровініл)-4-феніл-1H-індол;

г) 3-(2-нітровініл)-6-феніл-1H-індол;

с) 3-(2-нітровініл)-5-ізопропіл-1H-індол;

т) 3-(2-нітровініл)-4,6-дифтор-5-метокси-1-метил-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,82 (t, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,30 (m, 2H); MS(ES $^+$): m/z 269 (M+H) $^+$; i

у) 3-(2-нітровініл)-4,6-дифтор-1-метил-1H-індол.

Приклад 52

4-метокситриптамін

Змішати LiAlH_4 (6,78г; 178,74ммоль; бекв.) та безводний тетрагідрофуран. Розчинити 3-(2-нітровініл)-4-метокси-1H-індол (6,5г; 29,79ммоль) у безводному тетрагідрофурани і з енергійним перемішуванням крапля за краплею додати до розчину LiAlH_4 . Після завершення додання нагрівати зі зворотним холодильником. Через 1год охолодити до температури навколишнього середовища і перемішати. Через 16год різко охолодити надлишок LiAlH_4 за описом у J. Med. Chem. 1995, 38, 2050. Профільтрувати суспензію сірого кольору через шар целіту та промити целіт етилацетатом. Випарити фільтрат in vacuo з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням 1л суміші $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95:10:1), потім 1л суміші $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90:10:1), як рухомої фази. Об'єднати фракції, що містять продукт, і випарити з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовто-брунатного кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,96 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,42 (dd, 1H); 6,93 (m, 3H); 10,7 (s, 1H); MS (ES $^+$): m/z 191 (M+H) $^+$; 174 (M-NH $_2$) $^+$; 159 (M-OCH $_3$) $^+$; (ES $^-$): m/z 189 (M-H) $^-$.

За способом Прикладу 52 одержали такі сполуки:

а) 6-метокситриптамін, ^1H ЯМР (300МГц; d_6 -DMSO): 2,86 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,75 (s, 3H); 6,62 (dd, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,97 (bs, 1H); 7,37 (m, 1H); 10,55 (s, 1H); MS (ES $^+$): m/z 191 (M+H) $^+$; 174 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): m/z 189 (M-H) $^-$;

б) 7-метокситриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,88 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 10,85 (bs, 1H); MS (ES $^+$): m/z 191 (M+H) $^+$, 174 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): m/z 189 (M-H) $^-$;

с) 4-хлортриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,11 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,22

(m, 1H), 7,30 (d, 1H), 11,19 (bs, 1H); MS(ES $^+$): m/z 178, 180 (M+H) $^+$; (ES $^-$): m/z 193 (M-H) $^-$;

д) 6-хлортриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,89 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,17 (bs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 10,91 (bs, 1H); MS (ES $^+$): m/z 197, 195 (M+H) $^+$, 180, 178 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): m/z 195, 193 (M-H) $^-$;

е) 7-хлортриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,91 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 11,15 (bs, 1H); MS (ES $^+$): m/z 197, 195 (M+H) $^+$, 180, 178 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): m/z 195, 193 (M-H) $^-$;

ф) 4-фтортриптамін,

г) 5-метокси-6-трифторметилтриптамін,

h) 6-хлор-5-метокситриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,89 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,12 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,01 (bs, 1H); MS (ES $^+$): m/z 225, 227 (M+H) $^+$, 208, 210 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): m/z 223, 225 (M-H) $^-$;

i) 4-хлор-5-метокситриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,10 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 10,93 (bs, 1H); MS(ES $^+$): m/z 208, 210 (M-NH $_2$) $^+$ (ES $^-$): m/z 223, 225 (M-H) $^-$;

j) 6-трифторметилтриптамін,

к) 5-метокси-2-метилтриптамін, ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,28 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,31 (bt, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,09 (d, 1H); MS(ES $^+$): m/z 188 (M-NH $_2$) $^+$ (ES $^-$): m/z 203 (M-H) $^-$;

l) 6-фтор-5-метокситриптамін;

м) 5,6-дифтортриптамін;

н) 6-хлор-5-фтортриптамін;

о) 5-трифторметокситриптамін;

р) 4,6-дифтор-5-метокситриптамін;

q) 4-фенілтриптамін;

г) 6-фенілтриптамін;

с) 5-ізопропілтриптамін;

т) 4,6-дифтор-5-метокси-1-метилтриптамін: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 3,0 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,85 (m, 2H); i

у) 4,6-дифтор-5-метокси-1-метилтриптамін: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,92 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,13 (m, 2H); MS(ES $^+$): m/z 211; (M+H) $^+$ 194 (M-NH $_2$) $^+$.

Приклад 53

Гідрохлорид 4-метокситриптаміну

Розчинити 4-метокситриптамін (1г, 5,26ммоль) в MeOH і додати NH_4Cl (0,97екв, 0,27г, 5,10ммоль). Через 30хв випарити in vacuo для видалення MeOH з одержанням густого масла оранжевого кольору. Розчинити масло у MeOH, і крапля за краплею з енергійним перемішуванням додати до Et_2O (200мл) з одержанням клейкого осаду білого кольору. Перемішати з нагріванням з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ^1H ЯМР (d_6 -DMSO, 300МГц): 3,06 (bs, 4H); 3,86 (s, 3H); 6,46 (dd, 1H); 7,06-6,9 (m, 3H); 7,93 (bs, 1H); 10,9 (s, 1H); MS (ES $^+$): m/z 191 (M+H) $^+$; 175 (M-CH $_3$) $^+$; 174 (M-NH $_2$) $^+$; (ES $^-$): 189 (M-H) $^-$; аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: обчислено: C, 58,2788; H, 6,6692; N, 12,3566; встановлено C, 58,18; H, 6,73; N, 12,15.

Приклад 54

Гідрохлорид 5,6-дифтортриптаміну

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 53: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 2,97 (m,

4H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 11,20 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 197 (M+H)⁺, 180 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 195 (M-H)⁻.

Приклад 55

Гідрохлорид 4-фенілтриптаміну

Розчин HCl (4,6мл 4М розчину HCl у 1,4-діоксані) крапля за краплею додати до розчину 4-фенілтриптаміну (3,33г, 14,09ммоль) у суміші EtOAc/Et₂O з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і висушити впродовж ночі у вакуумній печі при кімнатній температурі з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 2,54 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,68 (bs, 2H), 11,28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 237 (M+H)⁺, 220 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 235 (M-H)⁻; аналіз для C₁₆H₁₇ClN₂: Обчислено: C, 70,4517; H, 6,2818; N, 10,2696; встановлено: C, 70,26; H, 6,16; N, 10,20.

Приклад 56

Гідрохлорид 5-хлор-6-фтортриптаміну

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 55: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,00 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 11,28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 213 (M+H)⁺, 196, 198 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 211, 213 (M-H)⁻.

Приклад 57

Оксалат 4-хлортриптаміну

Розчин щавлевої кислоти (1,32г, 1,3екв.) у MeOH додати крапля за краплею з енергійним перемішуванням до розчину 4-хлортриптаміну у EtOAc (2,2г, 11,3ммоль). Після завершення додання додати Et₂O до точки помутніння і помістити до морозильної камери з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і промити простим ефіром. Висушити у вакуумній печі при кімнатній температурі з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,11 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 11,44 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 195 (M+H)⁺, 178 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 193 (M-H)⁻; аналіз для C₁₂H₁₃ClN₂O₄: обчислено: C, 50,6263; H, 4,6026; N, 9,8396; встановлено: C, 50,56; H, 4,57; N, 9,66.

Використовуючи метод Прикладу 57 одержали такі сполуки:

а) Оксалат 6-фенілтриптаміну: 3,05 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,65 (m, 4H), 11,10 (bs, 1H), MS(ES+): m/z 237 (M+H)⁺, 220 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 235 (M-H)⁻;

б) Оксалат 4,6-дифтор-5-метокситриптаміну: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,04 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 11,29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 (M+H)⁺; (ES-): m/z 225 (M-H)⁻; аналіз для C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: обчислено: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; встановлено: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60; i

с) Оксалат 5-ізопропілтриптаміну: ¹H ЯМР (300МГц, dg-DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,01 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (bs, 1H), 10,85 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 203 (M+H)⁺, 186 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 201 (M-H)⁻.

Приклад 58

Оксалат 5-трифторметокситриптаміну

Розчин щавлевої кислоти (1,3екв.) у ацетоні додати до розчину 5-трифторметокситриптаміну у

ацетоні. Нагріти і додати Et₂O до точки помутніння, після чого на ніч помістити до морозильної камери з одержанням цільової сполуки у вигляді кристалічної твердої речовини білого кольору: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,02 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 11,30 (bs, 1H), MS(ES+): m/z 245 (M+H)⁺, 228 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 243 (M-H)⁻; аналіз для C₁₁H₁₁F₃N₂O: обчислено: C, 46,7144; H, 3,9203; N, 8,3809; встановлено: C, 46,55; H, 3,62; N, 8,27.

Використовуючи метод Прикладу 58 одержали такі сполуки: а) Оксалат 4,6-дифтор-5-метокситриптаміну: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,04 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 11,29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 (M+H)⁺; (ES-): m/z 225 (M-H)⁻; аналіз для C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: обчислено: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; встановлено: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60.

Приклад 60

Оксалат 4-фтортриптаміну

Розчин щавлевої кислоти (1,44г, 1,2екв.) у ацетонітрилі додати крапля за краплею з енергійним перемішуванням до розчину 4-фтортриптаміну у ацетонітрилі. Нагріти і додати MeOH з одержанням розчину. Додати Et₂O до точки помутніння, і охолодити розчин у морозильній камері з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і впродовж ночі висушити у вакуумній печі при температурі 45°C з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовто-брунатного кольору: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,07 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 11,30 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 (M+H)⁺; (ES-): m/z 177 (M-H)⁻.

Приклад 61

Оксалат 6-фтор-5-метокситриптаміну

Розчин щавлевої кислоти (3,91г, 1,2екв.) у MeOH додати крапля за краплею з енергійним перемішуванням до розчину 6-фтор-5-метокситриптаміну у EtOAc/MeOH. Додати Et₂O з одержанням твердої речовини, відфільтрувати тверду речовину і впродовж ночі висушити у вакуумній печі при температурі 60°C з одержанням цільової сполуки: ¹H ЯМР (300МГц, d₆-DMSO): 3,0 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,21 (m, 3H), 10,89 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 209 (M+H)⁺; аналіз для C₁₃H₁₅FN₂O₅: обчислено: C, 52,3496; H, 5,0690; N, 9,3919; встановлено: C, 52,06; H, 4,91; N, 9,20.

Приклад 62

2-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Змішати 2-фторгідразину гідрохлорид (3,25г, 20ммоль) та 2-(4,4-діетоксибутил)-ізоіндол-1,3-діон (6,99г, 24ммоль) і розчинити у 4% водному розчині H₂SO₄. Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником. Через 2год охолодити до температури навколишнього середовища. Підвищити основність реакційної суміші за допомогою 30% водного розчину NH₄OH до pH приблизно 11. Екстрагувати дихлорметаном (2×100мл). Об'єднати органічні фази, висушити над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник з одержанням масла оранжевого кольору. Абсорбувати масло силікагелем і внести до верхньої частини короткої силікагелевої колонки, урівноваженої 15% розчином EtOAc у гексані. Промити 15% розчином EtOAc у

гексані (1500мл), потім 30% розчином EtOAc у гексані (2000мл) з одержанням, після випарювання, цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,03 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,83 (m, 4H), 11,32 (bs, 1H); MS (FD): m/z 308 (M+).

Приклад 63

Оксалат 7-фтортриптаміну

Розчинити 2-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон у 25мл тетрагідрофурану. Додати з енергійним перемішуванням етаноламін (63,4г, 62,65ммоль, 100екв.) і нагріти до температури 70°C. Через 1,5год охолодити до кімнатної температури. Через 18год вилити реакційну суміш у воду (250мл), що містить 5N розчин NaOH (3мл), і екстрагувати Et₂O (2×200мл). Об'єднати органічні шари і промити 0,1N розчином NaOH. Зібрати органічний шар, висушити над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

Крапля за краплею з енергійним перемішуванням додати розчин щавлевої кислоти (0,62г, 1,2екв.) у MeOH до розчину основи (1,02г, 5,72ммоль) у EtOAc. Нагрівати каламутну суспензію зі зворотним холодильником впродовж 30хв, після чого охолодити з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і висушити у вакуумній печі впродовж ночі при температурі 60°C з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,04 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 11,51 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 (M+H)⁺, 162 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 177 (M-H)⁻; аналіз для C₁₂H₁₃FN₂O₄: обчислено: C 53,7318; H 4,8849; N 10,4431; встановлено: C, 53,50; H, 4,86; N, 10,32.

Приклад 64

Оксалат 6-трифторметилтриптаміну

Додати 6-трифторметилтриптамін до суміші (1:1) ацетону/Et₂O. Крапля за краплею додати розчин щавлевої кислоти (1,2екв.) у ацетоні з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і висушити у вакуумній печі впродовж ночі з одержанням цільової сполуки: MS(ES+): m/z 212 (M-NH₂)⁺; (ES-): m/z 227 (M-H)⁻.

Приклад 65

4,6-дифтор-5-метокси-1H-індол

Розчинити 2,6-дифтор-4-нітрофенол (J. Heterocyclic. Chem. 1976, 13, 1253; 10г, 57,11ммоль) у 300мл бензолу. Крапля за краплею додати розчин 1-метил-3-р-толілтриазену (9,37г, 62,82ммоль, 1,1екв.) у бензолі (150мл). Після того як за даними тонкошарового хроматографування буде встановлена відсутність вихідного матеріалу, перенести реакційну суміш до ділильної лійки, промити 1N розчином HCl, після чого насиченим розчином NaHCO₃ і потім водою. Висушити органічний шар над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник з одержанням залишку. Кристалізувати залишок із суміші MeOH/води з одержанням 1,3-дифтор-2-метокси-5-нітробензолу у вигляді голчастих кристалів білого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 4,25 (t, 3H), 7,80 (d, 2H).

Змішати 1,3-дифтор-2-метокси-5-нітробензол (10,12г, 53,51ммоль) та 4-хлорфеноксіацетонітрил (11,21г, 66,89ммоль, 1,25екв.) у диметилсульфоксиді (150мл). Впродовж 5год крапля за краплею додати до суспензії твердий NaOH (порошкоподібний, 10,70г, 267,55ммоль, 5екв.). Через 18год вилити реакційну суміш до холодного водного розчину HCl і екстрагувати Et₂O (2×150мл). Об'єднати органічні шари, промити розсолем і випарити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням 20% розчином EtOAc у гексані з одержанням, після випарювання, (2,4-дифтор-3-метокси-6-нітрофеніл)ацетонітрилу у вигляді масла жовтого кольору: MS(ES-): m/z 227 (M-H)⁻.

Використання (2,4-дифтор-3-метокси-6-нітрофеніл)ацетонітрилу у циклізації за описом у Israel J. Chem. 1966, 4, 155-159 дає масло. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням 20% розчином EtOAc у гексані з одержанням, після випарювання, цільової сполуки у вигляді твердої речовини темно-червоного кольору: ^1H ЯМР (300МГц, d_6 -DMSO): 3,85 (bs, 3H), 6,46 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 11,35 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 182 (M-H)⁻.

Використовуючи метод Прикладу 65 одержали такі сполуки: а) 4,6-дифтор-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 4,68 (d, 2H), 6,14 (m, 2H), 6,57 (bs, 2H); MS(ES+): m/z 205, 207 (M+H)⁺ з якого одержали цільову сполуку.

Приклад 66

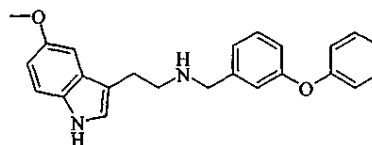
4,6-дифтор-5-метокси-1-метил-1H-індол

Змішати 4,6-дифтор-5-метокси-1H-індол (7,5г, 40,95ммоль) та холодний диметилформамід (100мл) і обробити суміш NaN (1,8г, 45,05ммоль, 1,1екв.) з енергійним перемішуванням. Через приблизно 10хв крапля за краплею додати йодометан (11,62г, 81,90ммоль, 2екв.). Після завершення додавання, перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж декількох годин, доки дані тонкошарового хроматографування не вкажуть на відсутність вихідного матеріалу. Розбавити реакційну суміш водою і екстрагувати Et₂O (2×150мл). Об'єднати органічні шари, висушити над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник з одержанням масла. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням 10% розчином EtOAc у гексані з одержанням, після випарювання, цільової сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (d, 1H); MS(ES+): m/z 198 (M+H)⁺; аналіз для C₁₀H₉F₂NO: обчислено: C, 60,91; H, 4,60; N, 7,10; встановлено: C, 60,93; H, 4,63; N, 7,25.

Використовуючи метод Прикладу 66 одержали такі сполуки: а) 4,6-дифтор-1-метил-1H-індол.

Приклад 67

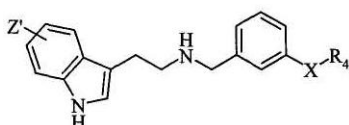
N-(2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксипіридамін



Змішати 3-феноксibenзальдегід (5,6мл, 26,7ммоль), 5-метокситриптамін (5,0г, 26,7ммоль) та 3А молекулярні сита (1,0г) у метанолі (50мл) у атмосфері аргону і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита, після чого повільно порціями додати борогідрид натрію (3,0г, 60,0ммоль). Перемішати при кімнатній температурі впродовж 1год і концентрувати під зниженим тиском, розчинити концентровану реакційну суміш у 1N розчині гідроксиду натрію (100мл) і екстрагувати дихлорметаном (3×50мл). Об'єднати органічні шари і послідовно промити дистильованою водою (50мл) та розсоллом (50мл), органічний шар висушити (Na_2SO_4) і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю (9:1) EtOAc:MeOH із 2% розчином NH_4OH з одержанням цільової сполуки.

Одержання оксалату: Додати розчин вільної основи (8,7г, 23,5ммоль) у EtOAc (50мл) до розчину щавлевої кислоти (2,1г, 23,5ммоль) у EtOAc (5мл) з одержанням осаду. Зібрати осад і перекристалізувати із суміші метанолу/діетилового ефіру з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину, промити діетиловим ефіром, висушити впродовж ночі у вакуумній печі при температурі 50°C з одержанням цільової сполуки у вигляді оксалату, т.пл. 188-190°C, відповідний ЯМР, мас-спектроскопія: m/z 373,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 67,52; H, 5,67; N, 6,06, встановлено: C, 67,38; H, 5,46; N, 6,04.

За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



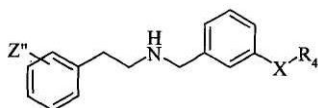
№	Z'	X	R ⁴	Дані
68	H	-O-	феніл	т.пл. 203-205°C, мас-спектроскопія: m/z 343,1 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48, встановлено: C, 69,25; H, 5,42; N, 6,37
69	H	-S-	феніл	т.пл. 106-108°C, мас-спектроскопія: m/z 359,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,25, встановлено: C, 66,19; H, 5,49; N, 6,13
70	H	-SO ₂ -	феніл	т.пл. 203-205°C, мас-спектроскопія: m/z 391,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 62,49; H, 5,03; N, 5,83, встановлено: C, 62,05; H, 5,21; N, 5,82
71	5-метокси	-S-	феніл	т.пл. 198-200°C, мас-спектроскопія: m/z 389,3 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 65,25; H, 5,48; N, 5,85, встановлено: C, 64,50; H, 5,63; N, 5,73
72	5-метокси	-SO ₂ -	феніл	т.пл. 142-144°C, мас-спектроскопія: m/z 421,1 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 61,16; H, 5,13; N, 5,49, встановлено: C, 61,14; H, 5,38; N, 5,25
73	H	-S-	4-метилфеніл	т.пл. 190-192°C, мас-спектроскопія: m/z 373,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 67,51; H, 5,67; N, 6,06, встановлено: C, 67,44; H, 5,69; N, 6,13
74	H	-SO ₂ -	4-метилфеніл	т.пл. 212-214°C, мас-спектроскопія: m/z 405,4 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 63,14; H, 5,30; N, 5,66, встановлено: C, 62,59; H, 5,70; N, 5,29
75	5-метокси	-CH(F)-	феніл	т.пл. 214-216°C, мас-спектроскопія: m/z 389,3 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5$: C, 67,77; H, 5,69; N, 5,85, встановлено: C, 67,52; H, 5,77; N, 5,64
76	H	-CH(F)-	феніл	т.пл. 216-218°C, мас-спектроскопія: m/z 359,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_4$: C, 69,63; H, 5,62; N, 6,25, встановлено: C, 69,55; H, 5,36; N, 5,95
77	5-метокси	-CH ₂ -	феніл	т.пл. 199-202°C, мас-спектроскопія: m/z 371,1 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 70,42; H, 6,13; N, 6,08, встановлено: C, 69,73; H, 6,25; N, 6,05
78	H	-CH ₂ -	феніл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 341,2 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51, встановлено: C, 72,23; H, 6,08; N, 6,37
79	5-метокси	$\text{CH}(\text{OH})$ -	феніл	т.пл. 146-148, мас-спектроскопія: m/z 387,2, аналіз: обчислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 68,05; H, 5,92; N, 5,88, встановлено: C, 67,29; H, 6,03; N, 5,51
80	H	$\text{CH}(\text{OH})$ -	феніл	т.пл. 167-169°C, мас-спектроскопія: m/z 357,3 (M^+), аналіз: обчислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,94; H, 5,87; N, 6,27, встановлено: C, 68,11; H, 6,07; N, 6,06
81	5-метокси	-NH-	феніл	т.пл. 170-172°C, мас-спектроскопія: m/z 372,3 (M^+), ана-

				ліз: обчислено для $C_{26}H_{27}N_3O_5$: C, 67,67; H, 5,90; N, 9,10, встановлено: C, 67,24; H, 6,08; N, 8,54
82	H	-NH-	феніл	т.пл. 196-198°C, мас-спектроскопія: m/z 342,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{25}N_3O_4$: C, 69,59; H, 5,84; N, 9,74, встановлено: C, 67,57; H, 6,06; N, 8,84
83	5-метокси	-NH-	бензил	т.пл. 203-205°C, мас-спектроскопія: m/z 386,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{27}H_{29}N_3O_5$: C, 68,20; H, 6,15; N, 8,84, встановлено: C, 67,46; H, 6,14; N, 8,79
84	H	-NH-	бензил	т.пл. 204-206°C, мас-спектроскопія: m/z 356,3 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{26}H_{27}N_3O_4$: C, 70,10; H, 6,11; N, 9,43, встановлено: C, 68,48; H, 5,95; N, 9,26
85	5-метокси	-O-	H	т.пл. 126-128°C, мас-спектроскопія: m/z 297,5 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{18}H_{20}N_2O_2$: C, 72,94; H, 6,80; N, 9,45, встановлено: C, 71,78; H, 6,71; N, 9,20 (виділено як основу)
86	H	-O-	H	т.пл. 143-145°C, мас-спектроскопія: m/z 267,3 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{17}H_{18}N_2O$: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,51, встановлено: C, 75,11; H, 6,61; N, 10,22 (виділено як основу)
87	5-фтор	-O-	феніл	т.пл. 204-206°C, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22, встановлено: C, 66,83; H, 5,17; N, 6,30
88	5-метокси	-O-	нафт-1-іл	т.пл. 196-198°C, мас-спектроскопія: m/z 423,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{30}H_{26}N_2O_6$: C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47, встановлено: C, 68,11; H, 5,56; N, 5,52
89	H	-O-	нафт-1-іл	т.пл. 210-212°C, мас-спектроскопія: m/z 393,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81, встановлено: C, 72,10; H, 5,40; N, 6,66
90	5-метокси	-O-	3-фторфеніл	т.пл. 186-188°C, мас-спектроскопія: m/z 391,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83, встановлено: C, 63,10; H, 5,11; N, 5,67
91	H	-O-	3-фторфеніл	т.пл. 217-219°C, при виході 75%, що відповідає даним ЯМР, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22, встановлено: C, 66,12; H, 5,22; N, 6,34
92	5-метокси	-O-	2-фторфеніл	т.пл. 184-186°C, мас-спектроскопія: m/z 391,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83, встановлено: C, 65,06; H, 5,23; N, 5,85
93	H	-O-	2-фторфеніл	т.пл. 206-208°C, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22, встановлено: C, 66,30; H, 4,97; N, 6,21
94	5-метокси	-O-	4-фторфеніл	т.пл. 184-186°C, мас-спектроскопія: m/z 391,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83, встановлено: C, 63,99; H, 4,95; N, 5,75
95	H	-O-	4-фторфеніл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22, встановлено: C, 65,74; H, 4,81; N, 6,13
96	5-метокси	-O-	нафт-2-іл	т.пл. 198-200°C, мас-спектроскопія: m/z 423,1 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{30}H_{26}N_2O_6$: C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47, встановлено: C, 68,97; H, 5,43; N, 5,44
97	H	-O-	нафт-2-іл	т.пл. 219-221°C, мас-спектроскопія: m/z 393,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81, встановлено: C, 71,65; H, 5,32; N, 5,91
98	5-метокси	-O-	бензил	т.пл. 204-206°C, мас-спектроскопія: m/z 387,2 (M^+), аналіз: обчислено для $O_{27}H_{28}N_2O_6$: C, 68,05; H, 5,92; N, 5,87, встановлено: C, 67,26; H, 5,80; N, 5,86
99	H	-O-	бензил	т.пл. 211-213°C, мас-спектроскопія: m/z 357,3 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{26}H_{26}N_2O_5$: C, 69,94; H, 5,86; N, 6,27, встановлено: C, 69,46; H, 5,75; N, 6,16
100	5-гідрокси	-O-	феніл	т.пл. 188-190°C, мас-спектроскопія: m/z 359,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{24}N_2O_6$: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,24, встановлено: C, 63,56; H, 5,01; N, 5,86
101	5-метокси	-O-	піримід-5-іл	т.пл. 191-193°C, мас-спектроскопія: m/z 375,2 (M^+), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{24}N_4O_6$: C, 62,06; H, 5,20; N,

				12,06, встановлено: C, 61,66; H, 5,41; N, 10,87
102	H	-O-	піримід-5-іл	т.пл. 188-190°C, мас-спектроскопія m/z 345,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ : C, 63,58; H, 5,10; N, 12,89, встановлено: C, 62,52; H, 5,28; N, 11,58
103	5-метокси	-O-	пірид-4-іл	т.пл. 124-126°C, мас-спектроскопія: m/z 374,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41, встановлено: C, 61,26; H, 5,70; N, 9,14, (виділено як гідрохлорид)
104	H	-O-	пірид-4-іл	т.пл. 147-149°C, мас-спектроскопія: m/z 344,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09, встановлено: C, 61,47; H, 5,33; N, 9,43, (виділено як гідрохлорид)
105	6-хлор	-O-	пірид-4-іл	т.пл. 150-152°C, мас-спектроскопія: m/z 378,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32, встановлено: C, 57,28; H, 4,61; N, 8,85
106	5-метокси	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 178-180°C, мас-спектроскопія: m/z 374,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆ : C, 64,78; H, 5,43; N, 9,06, встановлено: C, 63,02; H, 5,30; N, 8,87
107	H	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 190-192°C, мас-спектроскопія: m/z 344,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 66,50; H, 5,34; N, 9,69, встановлено: C, 65,69; H, 5,21; N, 9,20
108	5-фтор	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 135-137°C, мас-спектроскопія: m/z 362,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O: C, 60,83; H, 5,10; N, 9,67, встановлено: C, 61,49; H, 5,31; N, 9,70, (виділено як гідрохлорид)
109	6-хлор	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 160-162°C, мас-спектроскопія: m/z 378,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32, встановлено: C, 58,18; H, 4,89; N, 9,01, (виділено як гідрохлорид)
110	5-метокси	-O-	пірид-2-іл	т.пл. 202-204°C, мас-спектроскопія: m/z 374,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41, встановлено: C, 60,57; H, 6,35; N, 10,89, (виділено як гідрохлорид)
111	H	-O-	пірид-2-іл	т.пл. 196-198°C, мас-спектроскопія: m/z 344,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09, встановлено: C, 63,69; H, 6,09; N, 11,62, (виділено як гідрохлорид)
112	6-хлор	-O-	пірид-2-іл	т.пл. 149-151°C, мас-спектроскопія: m/z 378,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32, встановлено: C, 61,96; H, 4,91; N, 9,73, (виділено як гідрохлорид)
113	5-метокси	-O-	тіазол-2-іл	т.пл. 180-182°C, мас-спектроскопія: m/z 380,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆ S: C, 58,83; H, 4,93; N, 8,94, встановлено: C, 58,11; H, 4,79; N, 8,84
114	H	-O-	тіазол-2-іл	т.пл. 203-205°C, мас-спектроскопія: m/z 350,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S: C, 60,12; H, 4,81; N, 9,56, встановлено: C, 59,73; H, 4,83; N, 9,36
115	5-метокси	-O-	2,6-дифторфенілсульфоніл	т.пл. 137-139°C, мас-спектроскопія: m/z 473,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₈ S: C, 55,51; H, 4,30; N, 4,97, встановлено: C, 55,90; H, 4,47; N, 5,12
116	H	-O-	2,6-дифторфенілсульфоніл	т.пл. 185-187°C, мас-спектроскопія: m/z 443,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₇ S: C, 56,38; H, 4,16; N, 5,26, встановлено: C, 56,96; H, 4,39; N, 5,31
117	5-метокси	-NH-	пірид-2-іл	т.пл. 174-176°C, мас-спектроскопія: m/z 373,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57, встановлено: C, 61,45; H, 5,91; N, 12,22, (виділено як гідрохлорид)
118	H	-NH-	пірид-2-іл	т.пл. 168-170°C, мас-спектроскопія: m/z 343,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48, встановлено: C, 62,18; H, 6,12; N, 12,11, (виділено як гідрохлорид)
119	6-хлор	-NH-	пірид-2-іл	т.пл. 164-166°C, мас-спектроскопія: m/z 377,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45, встановлено: C, 57,75; H, 5,07; N, 11,94, (виділено як гідрохлорид)

120	5-метокси	-NH-	пірид-3-іл	т.пл. 150-154°C, мас-спектроскопія: m/z 373,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57, встановлено: C, 61,30; H, 6,58; N, 10,87, (виділено як гідрохлорид)
121	H	-NH-	пірид-3-іл	т.пл. 140-142°C, мас-спектроскопія: m/z 343,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ N ₄ : C, 77,16; H, 6,47; N, 16,36, встановлено: C, 75,73; H, 6,54; N, 15,58, (виділено як основу)
122	6-хлор	-NH-	пірид-3-іл	т.пл. 172-174°C, мас-спектроскопія: m/z 377,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45, встановлено: C, 57,05; H, 5,16; N, 11,84, (виділено як гідрохлорид)
123	5-метокси	-NH-	пірид-4-іл	т.пл. 170-172°C, мас-спектроскопія: m/z 373,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57, встановлено: C, 61,05; H, 6,08; N, 11,97, (виділено як гідрохлорид)
124	H	-NH-	пірид-4-іл	т.пл. 174-176°C, мас-спектроскопія: m/z 343,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48, встановлено: C, 62,32; H, 6,20; N, 12,44, (виділено як гідрохлорид)
125	6-хлор	-NH-	пірид-4-іл	т.пл. 158-160°C, мас-спектроскопія: m/z 377,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45, встановлено: C, 57,17; H, 5,19; N, 11,69, (виділено як гідрохлорид)
126	5-метокси-6-фтор	-NH-	2,2,2-трифторетил	т.пл. 151-153°C, мас-спектроскопія: m/z 397,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46, встановлено: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53, (виділено як малеат)
127	5-метокси-6-фтор	-NH-	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 145-147°C, мас-спектроскопія: m/z 447,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ : C, 53,38; H, 4,30; N, 4,98, встановлено: C, 53,36; H, 4,29; N, 5,00, (виділено як малеат)
128	5-метокси-6-фтор	-O-	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 143-145°C, мас-спектроскопія: m/z 429,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₅ F ₅ N ₂ O ₆ : C, 55,14; H, 4,62; N, 5,14, встановлено: C, 55,10; H, 4,62; N, 5,18, (виділено як малеат)
129	5-метокси	-C(O)-	феніл	т.пл. 163-166°, мас-спектроскопія: m/z 385,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : C, 68,34; H, 5,52; N, 5,90, встановлено: C, 66,64; H, 5,56; N, 5,90
130	H	-C(O)-	феніл	т.пл. 168-170°C, мас-спектроскопія: m/z 355,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 70,26; H, 5,44; N, 6,30, встановлено: C, 69,51; H, 5,52; N, 6,22
130A	6-фтор	-O-	пірид-4-іл	т.пл.: 123,4-124,9°C, мас-спектроскопія (ES ⁺): m/z 363,0(M+1), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O: C, 73,11; H, 5,58; N, 11,63, встановлено: C, 73,36; H, 5,41; N, 11,57 (виділена як вільна основа)
130B	6-фтор	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 169,0-170,8°C, мас-спектроскопія (APCI): m/z 362,1(M+1), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₀ F ₁ N ₃ O·1,0C ₄ H ₄ O ₄ : C, 65,40; H, 5,07; N, 8,80, встановлено: C, 65,45; H, 5,12; N, 8,70 (виділено як малеат)
130C	5-метокси-6-фтор	-O-	2,2,2-трифторетил	т.пл. 151-153°C мас-спектроскопія: m/z 397,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46, встановлено: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53 (виділено як малеат)

За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



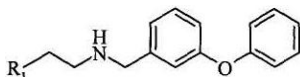
№	Z'	X	R ₄	Дані
131	3-хлор	-O-	феніл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 338,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27, встановлено: C, 64,24; H, 5,02; N, 3,89,
132	3-трифтор-метил	-O-	феніл	т.пл. 220-222°C, мас-спектроскопія: m/z 372,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₂ F ₃ NO ₅ : C, 62,47; H, 4,81; N, 3,04, встановлено: C, 62,69; H, 4,78; N, 3,10
133	4-метокси	-O-	феніл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 334,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31, встановлено: C, 67,98; H, 5,92; N, 3,29
134	3,4-диметокси	-O-	феніл	т.пл. 209-211°C, мас-спектроскопія: m/z 364,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₇ NO ₇ : C, 66,21; H, 6,00; N, 3,09, встановлено: C, 66,28; H, 6,07; N, 3,27
135	3-метокси	-O-	феніл	т.пл. 210-212°C, мас-спектроскопія: m/z 334,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31, встановлено: C, 68,31; H, 5,78; N, 3,36
136	3,4-дихлор	-O-	феніл	т.пл. 219-221°C, мас-спектроскопія: m/z 372,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03, встановлено: C, 58,98; H, 4,63; N, 3,66
137	3-хлор	-O-	3-трифторметилфеніл	т.пл. 214-216°C, мас-спектроскопія: m/z 406,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₁ ClF ₃ NO ₅ : C, 58,13; H, 4,27; N, 2,82, встановлено: C, 58,28; H, 4,53; N, 2,86
138	3-хлор	-O-	4-третбутилфеніл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 394,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₅ : C, 67,00; H, 6,25; N, 2,89, встановлено: C, 66,36; H, 5,83; N, 2,94
139	3-хлор	-O-	4-хлорфеніл	т.пл. 212-214°C, мас-спектроскопія: m/z 372,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03, встановлено: C, 61,50; H, 4,77; N, 3,20
140	3-хлор	-O-	4-метоксифеніл	т.пл. 207-209°C, мас-спектроскопія: m/z 368,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆ : C, 62,95; H, 5,28; N, 3,06, встановлено: C, 63,17; H, 5,32; N, 3,19
141	3-хлор	-O-	4-метилфеніл	т.пл. 206-208°C, мас-спектроскопія: m/z 352,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₅ : C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17, встановлено: C, 67,52; H, 5,68; N, 3,30
142	3-хлор	-O-	3,5-дихлорфеніл	т.пл. 223-225°C, мас-спектроскопія: m/z 406,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82, встановлено: C, 56,08; H, 3,83; N, 2,26
143	3-хлор	-O-	3,4-дихлорфеніл	т.пл. 217-219°C, мас-спектроскопія: m/z 406,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82, встановлено: C, 55,73; H, 4,38; N, 3,02
144	H	-O-	феніл	т.пл. 162-164°C, мас-спектроскопія: m/z 304,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ : C, 70,22; H, 5,89; N, 3,56, встановлено: C, 70,70; H, 5,38; N, 3,78
145	4-хлор	-O-	феніл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 338,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27, встановлено: C, 63,65; H, 5,18; N, 3,25
146	3-хлор	-S-	феніл	т.пл. 122-124°C, мас-спектроскопія: m/z 354,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄ S: C, 62,23; H, 4,99; N, 3,15, встановлено: C, 63,08; H, 5,09; N, 3,15
147	3-хлор	-SO ₂ -	феніл	т.пл. 110-112°C, мас-спектроскопія: m/z 386,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₆ S: C, 58,04; H, 4,66; N, 2,94, встановлено: C, 58,91; H, 4,78; N, 3,05
148	H	-S-	феніл	т.пл. 111-113°C, мас-спектроскопія: m/z 320,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ S: C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42, встановлено: C, 67,66; H, 5,77; N, 3,41
149	H	-SO ₂ -	феніл	т.пл. 127-129°C, мас-спектроскопія: m/z 352,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ S: C, 62,57; H, 5,25; N, 3,17, встановлено: C, 62,75; H, 5,16; N, 3,26
150	3-хлор	-S-	4-метилфеніл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 368,1 (M ⁺),

				аналіз: обчислено для $C_{24}H_{24}ClNO_4S$: C, 62,94; H, 5,28; N, 3,06, встановлено: C, 63,11; H, 5,35; N, 3,11
151	3-хлор	-SO ₂ -	4-метилфеніл	т.пл. 226-228°C, мас-спектроскопія: m/z 400,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{24}ClNO_6S$: C, 58,83; H, 4,94; N, 2,86, встановлено: C, 58,79; H, 4,94; N, 2,93
152	3-хлор	-NH-	бензил	т.пл. 206-208°C, мас-спектроскопія: m/z 351,5 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{25}ClN_2O_4$: C, 65,38; H, 5,72; N, 6,35, встановлено: C, 65,23; H, 5,86; N, 6,29
153	3-хлор	-NH-	феніл	т.пл. 196-198°C, мас-спектроскопія: m/z 337,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$: C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56, встановлено: C, 56,60; H, 4,90; N, 5,64
154	3-хлор	CH(OH)-	феніл	т.пл. 193-195°C, мас-спектроскопія: m/z 352,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{24}ClN_2O_5$: C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17, встановлено: C, 64,96; H, 5,60; N, 3,32
155	3-хлор	-CH ₂ -	феніл	т.пл. 220-222°C, мас-спектроскопія: m/z 336,1 (M ⁺), аналіз: обчислено Для $C_{24}H_{24}ClNO_4$: C, 67,68; H, 5,68; N, 3,29, встановлено: C, 67,65; H, 5,83; N, 3,42
156	3-хлор	-CH(F)-	феніл	т.пл. 182-184°C, мас-спектроскопія: m/z 354,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{23}ClFNO_4$: C, 64,94; H, 5,22; N, 3,16, встановлено: C, 65,21; H, 5,26; N, 3,09
157	3-хлор	-O-	4-фторфеніл	т.пл. 218-220°C, мас-спектроскопія: m/z 356,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14, встановлено: C, 60,56; H, 4,67; N, 3,17
158	3-трифторметил	-O-	4-фторфеніл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 390,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92, встановлено: C, 59,18; H, 4,30; N, 2,91
159	3-хлор	-O-	2-фторфеніл	т.пл. 214-216°C, мас-спектроскопія: m/z 356,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14, встановлено: C, 61,42; H, 4,68; N, 3,21
160	3-трифторметил	-O-	2-фторфеніл	т.пл. 218-220°C, мас-спектроскопія: m/z 390,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92, встановлено: C, 59,83; H, 4,34; N, 2,96
161	3-хлор	-O-	3-фторфеніл	т.пл. 219-221°C, мас-спектроскопія: m/z 356,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14, встановлено: C, 61,26; H, 4,74; N, 3,11
162	3-трифторметил	-O-	3-фторфеніл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 390,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92, встановлено: C, 58,79; H, 4,28; N, 2,88
163	3-хлор	-O-	нафт-2-іл	т.пл. 229-231°C, мас-спектроскопія: m/z 388,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93, встановлено: C, 67,71; H, 5,02; N, 3,03
164	3-трифторметил	-O-	нафт-2-іл	т.пл. 225-227°C, мас-спектроскопія: m/z 422,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74, встановлено: C, 65,72; H, 4,84; N, 2,88
165	3-хлор	-O-	нафт-1-іл	т.пл. 208-210°C, мас-спектроскопія: m/z 388,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93, встановлено: C, 66,71; H, 5,11; N, 3,26
166	3-трифторметил	-O-	нафт-1-іл	т.пл. 211-213°C, мас-спектроскопія: m/z 422,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74, встановлено: C, 64,30; H, 4,76; N, 2,90
167	3-хлор	-O-	H	т.пл. 96-98°C, мас-спектроскопія: m/z 262,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{15}H_{15}ClNO$: C, 68,83; H, 6,16; N, 5,35, встановлено: C, 68,59; H, 5,99; N, 5,37, (виділено як основу)
168	3-трифторметил	-O-	H	т.пл. 101-103°C, мас-спектроскопія: m/z 296,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{16}H_{16}F_3NO$: C, 65,07; H, 5,46; N, 4,74, встановлено: C, 65,06; H, 5,42; N, 4,80, (виділено як основу)
169	3-трифторметил	-O-	бензил	т.пл. 223-225°C, мас-спектроскопія: m/z 386,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{25}H_{24}F_3NO_5$: C, 63,15; H, 5,08; N, 2,94, встановлено: C, 63,22; H, 4,97; N, 3,02
170	3-хлор	-O-	2,4-дифторфенілсульфоніл	т.пл. 201-203°C, мас-спектроскопія: m/z 438,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для $C_{23}H_{20}ClF_2NO_7S$: C, 52,32; H, 3,81; N, 2,65, встановлено: C, 52,26; H, 3,80; N, 2,71

171	3-трифторметил	-O-	2,4-дифторфенілсульфоніл	т.пл. 202-204°C, мас-спектроскопія: m/z 472,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₀ F ₅ NO ₇ S: C, 51,34; H, 3,59; N, 2,49, встановлено: C, 51,61; H, 3,65; N, 2,54
172	3-хлор	-O-	тіазол-2-іл	т.пл. 216-218°C, мас-спектроскопія: m/z 345,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S: C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44, встановлено: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43
173	3-трифторметил	-O-	тіазол-2-іл	т.пл. 222-224°C, мас-спектроскопія: m/z 379,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₅ S: C, 53,84; H, 4,08; N, 5,98, встановлено: C, 53,71; H, 3,95; N, 5,96
174	3-хлор	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 213-215°C, мас-спектроскопія: m/z 339,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ S: C, 61,61; H, 4,93; N, 6,53, встановлено: C, 60,40; H, 4,89; N, 6,74
175	3-трифторметил	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 373,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₅ S: C, 59,74; H, 4,57; N, 6,05, встановлено: C, 59,17; H, 4,47; N, 6,93
176	3-метокси	-O-	пірид-3-іл	т.пл. 101-103°C, мас-спектроскопія: m/z 335,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ : C, 61,92; H, 5,93; N, 6,87, встановлено: C, 61,43; H, 6,07; N, 6,25, (виділено як гідрохлорид)
177	3-хлор	-O-	пірид-4-іл	т.пл. 154-156°C, мас-спектроскопія: m/z 339,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80, встановлено: C, 58,35; H, 5,18; N, 6,69, (виділено як гідрохлорид)
178	3-трифторметил	-O-	пірид-4-іл	т.пл. 208-210°C, мас-спектроскопія: m/z 373,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29, встановлено: C, 56,57; H, 4,68; N, 6,20, (виділено як гідрохлорид)
179	3-хлор	-O-	піримід-5-іл	т.пл. 205-207°C, мас-спектроскопія: m/z 340,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₅ : C, 58,67; H, 4,68; N, 9,77, встановлено: C, 57,66; H, 4,70; N, 8,17
180	3-трифторметил	-O-	піримід-5-іл	т.пл. 218-220°C, мас-спектроскопія: m/z 374,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅ : C, 57,02; H, 4,35; N, 9,06, встановлено: C, 56,55; H, 4,44; N, 8,89
181	3-хлор	-O-	пірид-2-іл	т.пл. 93-95°C, мас-спектроскопія: m/z 339,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80, встановлено: C, 62,31; H, 5,30; N, 7,36, (виділено як гідрохлорид)
182	3-трифторметил	-O-	пірид-2-іл	т.пл. 86-88°C, мас-спектроскопія: m/z 373,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29, встановлено: C, 60,00; H, 4,92; N, 6,76, (виділено як гідрохлорид)
183	3-хлор	-NH-	пірид-3-іл	т.пл. 158-160°C, мас-спектроскопія: m/z 338,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ : C, 61,75; H, 5,18; N, 9,82, встановлено: C, 58,90; H, 4,64; N, 8,87
184	3-трифторметил	-NH-	пірид-3-іл	т.пл. 182-184°C, мас-спектроскопія: m/z 372,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ : C, 59,86; H, 4,80; N, 9,10, встановлено: C, 58,33; H, 4,44; N, 8,60
185	3-хлор	-NH-	пірид-4-іл	т.пл. 156-158°C, мас-спектроскопія: m/z 338,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22, встановлено: C, 57,13; H, 5,49; N, 9,80, (виділено як гідрохлорид)
186	3-трифторметил	-NH-	пірид-4-іл	т.пл. 142-144°C, мас-спектроскопія: m/z 372,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45, встановлено: C, 55,05; H, 4,88; N, 9,33, (виділено як гідрохлорид)
187	3-хлор	-NH-	пірид-2-іл	т.пл. 142-144°C, мас-спектроскопія: m/z 338,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22, встановлено: C, 58,12; H, 5,39; N, 10,08, (виділено як гідрохлорид)
188	3-трифторметил	-NH-	пірид-2-іл	т.пл. 144-146°C, мас-спектроскопія: m/z 372,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45, встановлено: C, 56,60; H, 5,04; N, 9,32, (виділено як гідрохлорид)
189	3-хлор	-O-	бензил	MS m/e 351,9 (m+1)

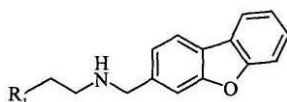
190	3-трифторметил	-NH-	феніл	т.пл.=205-207°C; ms:m+1=371,1
-----	----------------	------	-------	-------------------------------

За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



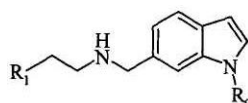
№	R ₁	Дані
191	пірид-4-іл	т.пл. 176-178°C, мас-спектроскопія: m/z 305,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10, встановлено: C, 67,55; H, 5,70; N, 7,24
192	пірид-3-іл	т.пл. 198-200°C, мас-спектроскопія: m/z 305,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10, встановлено: C, 64,98; H, 5,43; N, 6,86
193	тієн-2-іл	т.пл. 234-236°C, мас-спектроскопія: m/z 310,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S: C, 63,14; H, 5,29; N, 3,50, встановлено: C, 62,25; H, 5,18; N, 3,53
194	імідазол-4-іл	т.пл. 194-196°C, мас-спектроскопія: m/z 294,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₅ : C, 62,65; H, 5,52; N, 10,95, встановлено: C, 59,94; H, 5,30; N, 10,12
195	нафт-2-іл	т.пл. 223-225°C, мас-спектроскопія: m/z 354,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16, встановлено: C, 73,38; H, 5,94; N, 3,40
196	нафт-1-іл	т.пл. 223-225°C, мас-спектроскопія: m/z 354,4 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16, встановлено: C, 73,18; H, 5,52; N, 3,23

За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



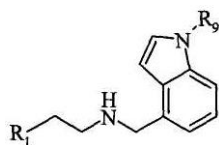
№	R ₁	Дані
197	3-хлорфеніл	т.пл. 240-242°C, мас-спектроскопія: m/z 336,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₅ : C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44, встановлено: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43
198	3-трифторметилфеніл	т.пл. 255-257°C, мас-спектроскопія: m/z 370,0 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₄ H ₂₀ F ₃ NO ₅ : C, 62,74; H, 4,38; N, 3,04, встановлено: C, 62,95; H, 4,27; N, 3,08
199	5-метокси-1H-індол-3-іл	т.пл. 232-234°C, мас-спектроскопія: m/z 371,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ : C, 67,81; H, 5,25; N, 6,08, встановлено: C, 67,46; H, 4,44; N, 5,44
200	1H-індол-3-іл	т.пл. 221-223°C, мас-спектроскопія: m/z 341,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 69,75; H, 5,15; N, 6,50, встановлено: C, 71,99; H, 4,48; N, 6,40

За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



№	R ₁	R ₉	Дані
201	3-хлорфеніл	феніл	т.пл. 225-227°C, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21, встановлено: C, 66,21; H, 5,02; N, 6,14
202	3-трифторметилфеніл	феніл	т.пл. 216-218°C, мас-спектроскопія: m/z 395,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78, встановлено: C, 63,98; H, 4,67; N, 5,76
203	5-метокси-1H-індол-3-іл	феніл	т.пл. 208-210°C, мас-спектроскопія: m/z 394,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62, встановлено: C, 67,78; H, 5,29; N, 8,42
204	1H-індол-3-іл	феніл	т.пл. 227-229°C, мас-спектроскопія: m/z 364,3 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22, встановлено: C, 70,02; H, 5,33; N, 8,95
205	5-метокси-1H-індол-3-іл	H	т.пл. 170-172°C, мас-спектроскопія: m/z 318,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 64,53; H, 5,62; N, 10,26, встановлено: C, 56,16; H, 4,98; N, 8,75

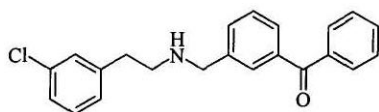
За способом Прикладу 67 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



№	R ₁	R ₉	Дані
206	3-хлорфеніл	феніл	т.пл. 237-239°C, мас-спектроскопія: m/z 361,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21, встановлено: C, 66,55; H, 5,16; N, 6,20
207	3-трифторметилфеніл	феніл	т.пл. 239-240°C, мас-спектроскопія: m/z 395,1 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78, встановлено: C, 64,59; H, 4,83; N, 5,83
208	5-метокси-1H-індол-3-іл	феніл	т.пл. 194-196°C, мас-спектроскопія: m/z 396,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62, встановлено: C, 68,33; H, 5,37; N, 8,52
209	1H-індол-3-іл	феніл	т.пл. 206-208°C, мас-спектроскопія: m/z 366,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22, встановлено: C, 69,23; H, 5,42; N, 8,86
210	5-метокси-1H-індол-3-іл	H	т.пл. 186-188°C, мас-спектроскопія: m/z 318,2 (M ⁺), аналіз: обчислено для C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 64,53; H, 5,66; N, 10,26, встановлено: C, 62,88; H, 4,61; N, 9,27

Приклад 220

N-(2-(3-хлорфеніл)етил)-3-бензоїлбензиламін

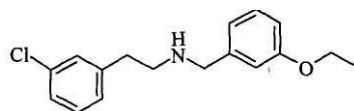


Змішати 3-бензоїлбензальдегід (0,45г, 2,1ммоль), (3-хлорфеніл)етиламін (0,3мл, 2,1ммоль) та 3Å молекулярні сита (1,0г) у MeOH (30мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 3год охолодити, профільтрувати та концентрувати з одержанням залишку. Розчинити залишок у дихлоретані (20мл), додати оцтову кислоту (0,12мл, 2,1ммоль) та триацетоксиборогідрид натрію (0,6г, 2,94ммоль) і перемішати при температурі навколишнього середовища. Через 2год концентрувати реакційну суміш, додати дихлорметан (90мл) і послідовно екстрагувати дистильованою водою (50мл), потім розсоллом (50мл). Висушити органічний шар над Na₂SO₄ і одержати залишок. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням EtOAc з одержанням цільової сполуки у вигляді основи.

За способом Прикладу 67 з оксалату одержують цільову сполуку: т.пл. 196-198°C, мас-спектроскопія: m/z 350,4 (M⁺), аналіз: обчислено для C₂₄H₂₂ClNO₅: C, 65,53; H, 5,04; N, 3,18, встановлено: C, 65,27; H, 5,20; N, 3,13.

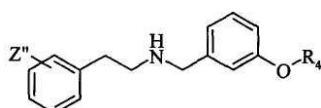
Приклад 221

N-(2-(3-хлорфеніл)етил)-3-етоксибензиламін



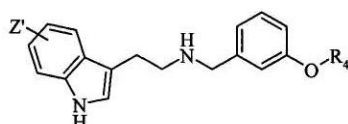
Змішати 3-етоксибензальдегід (3,38г, 22,5ммоль), 2-(3-хлорфеніл)етиламін (2,33г, 15,0ммоль) та 3Å молекулярні сита (2,88г) у етанолі (230мл). Перемішувати реакційну суміш при температурі перегонки впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита, після чого до фільтрату повільно додати борогідрид натрію (1,70г, 45,0ммоль) і перемішати при температурі навколишнього середовища. Через 15год концентрувати реакційну суміш з одержанням залишку, розчинити залишок у 1N розчині NaOH і екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити над Na₂SO₄ і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням етилацетатом з одержанням цільової сполуки. Хлористоводневу сіль одержали у етилацетаті з подальшим одержанням цільової сполуки: т.пл. 178-180°C; MS (ACPI): m/e 290,1 (M+1); аналіз для C₁₇H₂₁Cl₂NO: обчислено: C, 62,58; H, 6,49; N, 4,29; встановлено: C, 62,65; H, 6,53; N, 4,32.

За способом Прикладу 221 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:



№	Z''	R ₄	Дані
222	3-хлор	пропіл	т.пл. 138-140°C, MS (ACPI): m/e 304,1 (M+1), аналіз для C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ NO: обчислено: C, 63,53; H, 6,81; N, 4,12; встановлено: C, 63,74; H, 6,81; N, 4,22, (виділено як гідрохлорид)
223	3-трифторметил	пропіл	т.пл. 145-147°C, MS (ACPI): m/e 338,1 (M+1), аналіз для C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : обчислено: C, 60,92; H, 5,78; N, 3,09; встановлено: C, 60,77; H, 5,60; N, 3,12
224	3-трифторметил	етил	т.пл. 164-166°C, MS (ACPI): m/e 324,2 (M+1), аналіз для C ₁₈ H ₂₁ ClF ₃ NO: обчислено: C, 60,09; H, 5,88; N, 3,89; встановлено: C, 60,42; H, 5,80; N, 3,93, (виділено як гідрохлорид)
225	2-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 181-183°C, MS (ACPI): m/e 386,2 (M+1), аналіз для C ₂₇ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : обчислено: C, 64,67; H, 5,23; N, 2,79; встановлено: C, 64,52; H, 5,01; N, 2,85
226	4-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 39°C, MS (ACPI): m/e 386,2 (M+1), (Виключення - один еквівалент триетиламіну у реакційній суміші) (виділена як вільна основа)

За способом Прикладу 221 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
227	5-хлор	етил	т.пл. 153-156°C, MS (ACPI): m/e 329,1 (M+1), аналіз для C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ : обчислено: C, 62,09; H, 5,66; N, 6,30; встановлено: C, 62,27; H, 5,38; N, 6,19
228	5-хлор	пропіл	т.пл. 163-166°C, MS (ACPI): m/e 343,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ : обчислено: C, 62,81; H, 5,93; N, 6,10; встановлено: C, 63,07; H, 5,80; N, 6,07
229	5-хлор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 178-181°C, MS (ACPI): m/e 383,1 (M+1), аналіз для C ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 55,37; H, 4,44; N, 5,62; встановлено: C, 55,71; H, 4,39; N, 5,66
230	5-хлор	3-фторпропіл	т.пл. 167-170°C, MS (ACPI): m/e 361,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 60,44; H, 5,49; N, 5,87; встановлено: C, 60,30; H, 5,25; N, 5,78
231	5-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 170-173°C MS (ACPI): m/e 433,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₂ ClF ₅ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 52,52; H, 4,04; N, 5,10; встановлено: C, 52,49; H, 4,06; N, 5,16
232	5-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 163-167°C, MS (ACPI): m/e 415,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; встановлено: C, 54,47; H, 4,36; N, 5,33
233	5-метокси	2,2,2-трифторетил	т.пл. 179-182°C, MS (ACPI): m/e 379,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ : обчислено: C, 58,30; H, 5,10; N, 5,67; встановлено: C, 58,26; H, 5,09; N, 5,69
234	6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 156-160°C, MS (ACPI): m/e 415,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; встановлено: C, 54,31; H, 4,34; N, 5,31
235	5-ціан	2,2,2-трифторетил	т.пл. 176-178°C, MS (ACPI): m/e 374,0 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O: обчислено: C, 58,61; H, 4,67; N, 10,25; встановлено: C, 58,52; H, 4,61; N, 10,17, (виділено як гідрохлорид)
236	5-метилсульфоніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 193-195°C, MS (ACPI): m/e 429,9 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₇ S: обчислено: C, 53,13; H, 4,64; N, 5,16; встановлено: C, 53,12; H, 4,58; N, 5,20
237	5-ціан	3,3,3-трифторпропіл	т.пл. 150-154°C, MS (ACPI): m/e 387,9 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₅ : обчислено: C, 59,64; H, 4,80; N, 8,35; встановлено: C, 59,55; H, 4,77; N, 8,38
238	5-метилсульфоніл	3,3,3-трифторпропіл	т.пл. 178-181°C, MS (ACPI): m/e 440,9 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₇ S: обчислено: C, 53,95; H, 4,89; N, 5,03; встановлено:

			но: C, 53,87; H, 4,86; N, 5,04
239	4-фтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 199-202°C, MS (ACPI): m/e 367,2 (M+1), аналіз для C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; встановлено: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84, (виділено як гідрохлорид)
240	4-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 118-121°C, MS (ACPI): m/e 417,2 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; встановлено: C, 54,39; H, 4,25; N, 5,30
241	4-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 188-191°C, MS (ACPI): m/e 399,0 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₂₀ ClF ₅ N ₂ O: обчислено: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; встановлено: C, 55,03; H, 4,53; N, 6,34, (виділено як гідрохлорид)
242	7-фтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 157-160°C, MS (ACPI): m/e 367,2 (M+1), аналіз для C ₂₃ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 57,26; H, 4,60; N, 5,81; встановлено: C, 57,34; H, 4,39; N, 6,11
243	7-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 166-168°C, MS (ACPI): m/e 417,2 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; встановлено: C, 53,99; H, 3,98; N, 5,61
244	7-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 170-173°C, MS (ACPI): m/e 399,2 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₄ F ₅ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 56,03; H, 4,51; N, 5,45; встановлено: C, 55,73; H, 4,30; N, 5,66
245	5-амідо	3,3,3-трифторпропіл	т.пл. 143-147°C, MS (ACPI): m/e 406,1 (M+1), аналіз для C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ : обчислено: C, 62,22; H, 5,47; N, 10,36; встановлено: C, 61,96; H, 5,42; N, 10,13, (виділено як основу)
246	5-амідо	2,2,2-трифторетил	т.пл. 125-130°C, MS (ACPI): m/e 392,1 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ : обчислено: C, 56,15; H, 4,95; N, 9,82; встановлено: C, 55,80; H, 4,93; N, 9,71, (виділено як гідрохлорид)
247	6-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 117-120°C, MS (ACPI): m/e 425,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₂ O: обчислено: C, 70,74; H, 5,46; N, 6,60; встановлено: C, 70,75; H, 5,42; N, 6,66, (виділено як основу)
248	6-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 168-170°C, MS (ACPI): m/e 413,2 (M+1), аналіз для C ₂₁ H ₂₂ F ₅ N ₂ O: обчислено: C, 56,82; H, 4,77; N, 5,30; встановлено: C, 57,21; H, 4,46; N, 5,33
249	6-феніл	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 110,5-113,5°C, MS (ACPI): m/e 475,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₃ F ₅ N ₂ O: обчислено: C, 65,82; H, 4,89; N, 5,90; встановлено: C, 65,70; H, 4,84; N, 5,93, (виділено як основу)
250	6-феніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 94-98°C, MS (ACPI): m/e 457,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O: обчислено: C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; встановлено: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06 (виділено як основу)
251	6-метил	2,2,2-трифторетил	т.пл. 176-178°C, MS (ACPI): m/e 363,1 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O: обчислено: C, 60,23; H, 5,56; N, 7,02; встановлено: C, 60,16; H, 5,43; N, 6,98, (виділено як гідрохлорид)
252	6-метил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 156-158°C, MS (ACPI): m/e 395,1 (M+1), аналіз для C ₂₁ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 58,54; H, 5,38; N, 6,50; встановлено: C, 58,60; H, 5,32; N, 6,55, (виділено як гідрохлорид)
253	6-етоксикарбоніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 166-168°C, MS (ACPI): m/e 453,1 (M+1), аналіз для C ₂₃ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₃ : обчислено: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; встановлено: C, 56,18; H, 5,00; N, 5,66, (виділено як гідрохлорид)
254	6-етоксикарбоніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 169,5-171,5°C, MS (ACPI): m/e 421,2 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₇ : обчислено: C, 58,21; H, 5,07; N, 5,22; встановлено: C, 58,43; H, 4,85; N, 5,27
255	6-ціан	2,2,2-трифторетил	т.пл. 175-177°C, MS (ACPI): m/e 374,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₅ : обчислено: C, 58,90; H, 4,53; N, 8,59; встановлено: C, 58,62; H, 4,48; N, 8,50
256	6-ціан	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 167-169°C, MS (ACPI): m/e 406,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₅ : обчислено: C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; встановлено: C, 57,31; H, 4,35; N, 8,08
257	6-амідо	2,2,2-тетрафторетил	т.пл. 102°C, MS (ACPI): m/e 392,2 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ : обчислено: C, 61,38; H, 5,15; N, 10,74; встановлено: C, 61,68; H, 5,11; N, 10,65, (виділено як основу)
258	6-амідо	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 120°C, MS (ACPI): m/e 424,3 (M+1), аналіз для C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ : обчислено: C, 59,57; H, 5,00; N, 9,92; встановлено: C, 59,33; H, 4,82; N, 9,79, (виділено як основу)
259	6-трифторметокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 132-134°C, MS (ACPI): m/e 465,1 (M+1), аналіз для C ₂₁ H ₂₀ ClF ₇ N ₂ O ₂ : обчислено: C, 50,36; H, 4,03; N, 5,59; встановлено: C, 50,25; H, 3,96; N, 5,58, (виділено як гідрохлорид)

260	6-трифторметокси	2,2,2-трифторетил	т.пл. 160-164°C, MS (ACPI): m/e 433,1 (M+1), аналіз для C ₂₀ H ₁₉ ClF ₆ N ₂ O ₂ : обчислено: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; встановлено: C, 51,26; H, 3,99; N, 5,96, (виділено як гідрохлорид)
260A	7-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 153,6-154,4°C, MS (APCI): m/e 415,1 (M+1), аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O·1,0HCl: C, 53,23; H, 4,47; N, 6,21, встановлено: C, 52,89; H, 4,40; N, 6,18, (виділено як гідрохлорид)
260B	7-хлор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 193,4-194,9°C, мас-спектроскопія (ES+): m/z 383,17 (M+1), аналіз: обчислено для C ₁₉ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O·1,0HCl: C, 54,43; H, 4,57; N, 6,68, встановлено: C, 54,66; H, 4,39; N, 6,66, (виділено як гідрохлорид)

Приклад 261

Гідрохлорид N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну

Крапля за краплею додати ацетилхлорид (2,4мл, 33,8ммоль) до безводного етанолу (50мл), перемішувати розчин впродовж 10хв при температурі навколишнього середовища, додати до розчину N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну (12,0г, 30,1ммоль) у етилацетаті. Концентрувати одержаний розчин під зниженим тиском з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Перекристалізувати тверду речовину жовтого кольору із суміші етилацетату/етанолу/діетилового ефіру з одержанням цільової сполуки: т.пл. 142-143°C. MS (m/e): 399 (M+), 397 (M-1). Аналіз для C₂₀H₁₉F₅N₂OHCl: обчислено: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44, встановлено: C, 55,44; H, 4,66; N, 6,46.

Приклад 262

L(+)-тарtrat гідрохлориду N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензил аміну

Додати L-(+)-винну кислоту (49мг, 0,33ммоль) та метанол до розчину N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну (130мг, 0,33ммоль) у етилацетаті. Випарити розчинник з одержанням смоли. Кристалізувати смолу із суміші діетилового ефіру/етилацетату з одержанням цільової сполуки: т.пл. 192-194°C.

Приклад 263

Гідрохлорид N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну

Крапля за краплею додати ацетилхлорид (2,3мл, 32,4ммоль) до безводного етанолу (50мл), перемішувати розчин впродовж 10хв при температурі навколишнього середовища, додати розчин N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну (10,7г, 29,2ммоль) у діетиловому ефірі. Концентрувати одержаний розчин під зниженим тиском з одержанням твердої речовини жовтого кольору. Перекристалізувати тверду речовину жовтого кольору із суміші етилацетату/метанолу з одержанням цільової сполуки: т.пл. 163-164°C; MS (m/e): 367 (M+1), 365 (M-1); аналіз для C₁₉H₁₈F₄N₂O HCl: обчислено: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95, встановлено: C, 56,45; H, 4,54; N, 6,90.

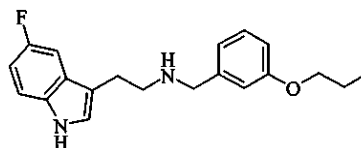
Приклад 264

L(+)-артрат N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну

Додати розчин L-(+)-винної кислоти (295мг, 1,96ммоль) у метанолі до розчину N-(2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну (720мг, 1,96ммоль) у етилацетаті. Концентрувати одержаний розчин під зниженим тиском з одержанням прозорого безбарвного масла. Кристалізувати масло з діетилового ефіру з одержанням цільової сполуки: т.пл. 118-119°C. MS (m/e): 367 (M+), 365 (M-1). Аналіз для C₁₉H₁₈F₄N₂O₄H₆O₆: обчислено: C, 53,49; H, 4,68; N, 5,42, встановлено: C, 53,21; H, 4,55; N, 5,41.

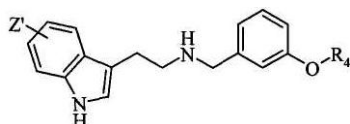
Приклад 270

Гідрохлорид N-(2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-пропоксибензиламіну



Змішати 3-пропоксибензальдегід (2,96г, 18,0ммоль), 5-фтортриптаміну гідрохлорид (2,58г, 12,0ммоль), триетиламін (1,15г) та 3Å молекулярні сита (2,27г) у етанолі (200мл). Перемішувати реакційну суміш при температурі перегонки впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита, після чого повільно додати до фільтрату борогідрид натрію (1,36г, 36,0ммоль) і перемішати при температурі навколишнього середовища. Через 15год концентрувати реакційну суміш з одержанням залишку, розчинити залишок у 1N розчині NaOH і екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити над Na₂SO₄ і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням етилацетатом з одержанням 3,31г масла. Одержати хлористоводневу сіль у діетиловому ефірі: т.пл. 197-199°C; MS (ACPI): m/e 327,2 (M+1); аналіз для C₂₀H₂₄ClF₂N₂O: обчислено: C, 66,20; H, 6,67; N, 7,72; встановлено: C, 66,06; H, 6,63; N, 7,76.

За способом Прикладу 270 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:

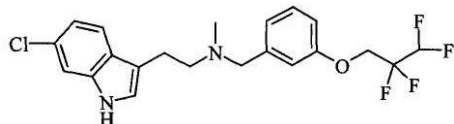


№	Z'	R ₄	Дані
271	5-фтор	етил	т.пл. 196-198°C, MS (ACPI): m/e 313,1 (M+1), аналіз для C ₁₉ H ₂₂ ClFN ₂ O: обчислено: C, 65,42; H, 6,36; N, 8,03; встановлено: C, 65,48; H, 6,30; N, 8,04, (виділено як гідрохлорид)
272	5-трифторметил	етил	т.пл. 156-160°C, MS (ACPI): m/e 363,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 60,25; H, 5,27; N, 5,85; встановлено: C, 60,47; H, 5,26; N, 5,79
273	5-трифторметил	пропіл	т.пл. 169-172°C, MS (ACPI): m/e 377,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 60,97; H, 5,53; N, 5,69; встановлено: C, 60,95; H, 5,54; N, 5,70
274	5-трифторметил	2,2,2-трифторетил	т.пл. 180-184°C, MS (ACPI): m/e 417,1 (M+1), аналіз для C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; встановлено: C, 53,99; H, 4,07; N, 5,61
275	5-трифторметил	3,3,3-трифторпропіл	т.пл. 158-160°C, MS (ACPI): m/e 431,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 54,95; H, 4,43; N, 5,13; встановлено: C, 54,84; H, 4,46; N, 5,03
276	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 144-147°C, MS (ACPI): m/e 411,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₆ : обчислено: C, 57,03; H, 4,98; N, 5,32; встановлено: C, 56,84; H, 4,94; N, 5,34
277	5-ціан	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 172-174°C, MS (ACPI): m/e 406,2 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₅ : обчислено: C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; встановлено: C, 57,91; H, 4,13; N, 8,34
278	5-ціан	2,2,3,3,3-пентафторпропокси	т.пл. 168-170°C, MS (ACPI): m/e 424,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₂ F ₅ N ₃ O ₅ : обчислено: C, 55,66; H, 4,11; N, 7,79; встановлено: C, 55,54; H, 4,16; N, 7,71
279	5-(4-фторфеніл)	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Р 161-165°C, MS (ACPI): m/e 475,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O: обчислено: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; встановлено: C, 61,18; H, 4,64; N, 5,50, (виділено як гідрохлорид)
280	5-(4-фторфеніл)	2,2,3,3,3-пентафторпропокси	(виділено як гідрохлорид) т.пл. 168-171°C, MS (ACPI): m/e 493,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₃ ClF ₆ N ₂ O: обчислено: C, 59,04; H, 4,38; N, 5,30; встановлено: C, 59,15; H, 4,28; N, 5,30, (виділено як гідрохлорид)
281	5-феніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 148-151°C, MS (ACPI): m/e 457,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; встановлено: C, 63,16; H, 4,99; N, 5,67, (виділено як гідрохлорид)
282	5-феніл	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 65-70°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 475,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O: обчислено: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; встановлено: C, 60,98; H, 4,66; N, 5,41, (виділено як гідрохлорид)
283	5-(4-фторфеніл)	2,2,2-трифторетил	т.пл. 214-216°C, MS (ACPI): m/e 443,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 62,70; H, 4,84; N, 5,85; встановлено: C, 62,47; H, 4,71; N, 5,79, (виділено як гідрохлорид)
284	5-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 171-174°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 425,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O: обчислено: C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; встановлено: C, 65,46; H, 5,17; N, 6,10, (виділено як гідрохлорид)
285	4-феніл	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 55°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 475,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O: обчислено: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; встановлено: C, 61,11; H, 4,83; N, 5,40, (виділено як гідрохлорид)
286	4-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 60°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 425,1 (M+1), аналіз для C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O: обчислено: C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; встановлено: C, 65,08; H, 5,42; N, 5,93, (виділено як гідрохлорид)
287	4-феніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 56°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 457,1 (M+1), аналіз для C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; встановлено: C, 63,60; H, 5,35; N, 5,48, (виділено як гідрохлорид)
288	7-фтор	пірид-4-іл	т.пл. 212-214°C, MS (ACPI): m/e 362,2 (M+1), (виділено як оксалат)
289	7-фтор	пірид-3-іл	т.пл. 167-169°C, MS (ACPI): m/e 362,3 (M+1), (виділено як оксалат)
299	7-феніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 116-120°C, MS (ACPI): m/e 425,3 (M+1), аналіз для C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 64,44; H, 5,03; N, 5,18; встановлено: C, 64,47; H, 4,96; N, 5,24

300	7-феніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 108-111°C, MS (ACPI): m/e 457,3 (M+1), аналіз для C ₃₀ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₅ : обчислено: C, 62,93; H, 4,93; N, 4,89; встановлено: C, 63,02; H, 4,91; N, 4,96
-----	---------	-------------------------	---

Приклад 301

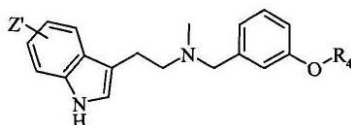
Малеат N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-N-метил-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну



Додати (232,6мг, 0,98ммоль) до розчину N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-N-метиламіну (205,6мг, 0,98ммоль) та триацетоксиборогідриду натрію (305,3мг, 1,37ммоль) у дихлоретані (50мл). Перемішати

при температурі навколишнього середовища. Через 24год випарити з одержанням залишку і розчинити залишок у 1N розчині NaOH із подальшим екстрагуванням дихлорметаном. Об'єднати органічні екстракти, промити розсоллом, висушити (Na₂SO₄), профільтрувати і випарити з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням етилацетатом з одержанням цільової сполуки. Малеат одержали у діетиловому ефірі: т.пл. 125-128°C. MS (ACPI): m/e 429,3 (M+1). Аналіз для C₂₅H₂₅ClF₄N₂O₅: обчислено: C, 55,10; H, 4,62; N, 5,14; встановлено: C, 55,13; H, 4,59; N, 5,09.

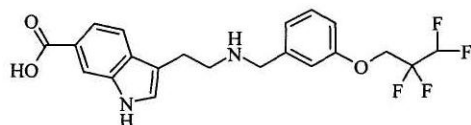
За способом Прикладу 301 одержали такі сполуки:



№	Z'	R ₄	Дані
302	5-метокси	2,2,2-трифторетил	т.пл. 144-147°C. MS (ACPI): m/e 393,1 (M+1). Аналіз для C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ : обчислено: C, 57,26; H, 5,22; N, 5,81; встановлено: C, 56,89; H, 5,16; N, 5,82, (виділено як оксалат)
303	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 104-109°C. MS (ACPI): m/e 425,2 (M+1). Аналіз для C ₂₄ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₆ : обчислено: C, 56,03; H, 5,09; N, 5,45; встановлено: C, 55,85; H, 5,05; N, 5,43, (виділено як оксалат)
304	4-фтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 199-202°C. MS (ACPI): m/e 367,2 (M+1). Аналіз для C ₁₉ H ₁₉ ClF ₃ N ₂ O: обчислено: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; встановлено: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84, (виділено як гідрохлорид)
305	6-феніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 94-98°C. MS (ACPI): m/e 457,1 (M+1). Аналіз для C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O: обчислено: C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; встановлено: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06, (виділено як основу)

Приклад 306

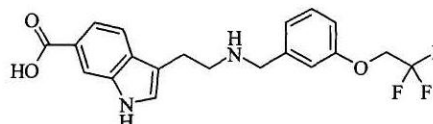
N-(2-(6-карбокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін



Змішати N-(2-(6-етоксикарбоніл-1H-індол-3-іл)етил)-N-(2,2,3,3-тетрафторпропоксибензил)амін (1,09г, 2,4ммоль) та 2N розчин NaOH (4,8мл) у етанолі (4,8мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 2год охолодити до температури навколишнього середовища, випарити під вакуумом для видалення етанолу, після чого нейтралізувати 5N розчином HCl (1,92мл) з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і висушити під вакуумом з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку білого кольору: т.пл. 186°C, з розкладом, MS (ACPI): m/e 425,1 (M+1).

Приклад 307

N-(2-(6-карбокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін



Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 306, т.пл. 232-235°C. MS (ACPI): m/e 393,2 (M+1).

Приклад 310

5-фенокси-1H-індол

Змішати гідроксид калію (3г, 0,054моль) та фенол (15г, 0,16моль) і нагрівати при температурі 110°C до розчинення гідроксиду калію. Охолодити реакційну суміш до кімнатної температури і однією аликвотою додати 5-фтор-2-нітротолуол (7,75г, 0,05моль). Нагрівати реакційну суміш при температурі 130°C впродовж 30хв, охолодити до кімнатної температури, після чого вилити у 10% розчин NaOH (200мл). Екстрагувати водний розчин простим ефіром (2×100мл), об'єднати органічні шари, промити 10% розчином NaOH (2×100мл), водою (2×100мл), висушити над Na₂SO₄ і концентрувати in vacuo. Хроматографувати на силікагелі з елююванням сумішшю гекса-

ну/етилацетату з одержанням 2-нітро-5-фенокситолуолу у вигляді твердої речовини: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,59 (s, 3H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, ш), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,03-8,06 (m, 1H).

Змішати 2-нітро-5-фенокситолуол (1,15г, 5,0ммоль) та трис(диметиламіно)метан (0,87г, 6,0ммоль) у 10мл сухого толуолу і нагріти зі зворотним холодильником у атмосфері азоту. Через 2год охолодити реакційну суміш до кімнатної температури і випарити толуол під зниженим тиском з одержанням залишку. Розчинити залишок у 15мл EtOAc , змішати з Pd/C (10%, 100мг), перемішувати при кімнатній температурі під тиском водню у 1атм впродовж 1,5 дня. Відфільтрувати каталізатор і концентрувати фільтрат. Хроматографувати на силікагелі з елюванням сумішшю гексану/ EtOAc з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,49-6,50 (m, 1H), 6,93-7,03 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 5H), 8,15 (br, 1H).

За способом Прикладу 310 одержали такі сполуки:

a) 4-(p-толілокси)-2-метилнітробензол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,35 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H);

b) 5-p-толілокси-1H-індол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,31 (s, 3H), 6,48-6,49 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 8,15 (br, 1H);

c) 4-(o-толілокси)-2-метилнітробензол: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 2,16 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,50-6,78 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,18-7,35 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H);

d) 5-o-толілокси-1H-індол: ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) 2,31 (s, 3H), 6,45-6,46 (m, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,90-6,00 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 8,11 (br, 1H);

e) 4-(t-толілокси)-2-метилнітробензол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 6,80-6,88 (m, 4H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H);

f) 5-m-толілокси-1H-індол: було одержано 6,0г (54%) (масло червоного кольору), ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,25 (s, 3H), 6,51-6,52 (m, 1H), 6,76-6,98 (m, 4H), 7,14-7,39 (m, 4H), 8,17 (br, 1H);

g) 4-(4-фторфенокси)-2-метилнітробензол: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,60 (s, 3H), 6,80-6,82 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 4H), 8,03-8,06 (m, 1H); i

h) 5-(4-фторфенокси)-1H-індол: було одержано 2,68г (26%) (масло червоного кольору), ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 6,50-6,52 (m, 1H), 6,91-7,01 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 3H), 8,18 (br, 1H).

Приклад 311

2-оксо-(5-фенокси-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид

Змішати 5-феноксііндол (1,57г, 7,5ммоль) та безводний ефір (35мл), додати розчин оксалілхлориду (1,07г, 8,25ммоль) у 8мл простого ефіру. Випадає осад. Перемішувати реакційну суміш впродовж ночі. Зібрати осад, висушити in vacuo з одержанням цільової сполуки: ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) 6,99-7,15 (m, 4H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, J=8,7Гц), 7,75 (d, 1H, J=2,4Гц), 8,47 (d, 1H, J=3,2Гц), 12,49, (br, 1H).

За способом Прикладу 311 одержали такі сполуки:

a) 2-оксо-(5-p-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид;

b) 2-оксо-(5-o-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 2,83 (s, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 5H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,20-8,32 (m, 2H), 8,90 (br, 1H);

c) 2-оксо-(5-m-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид; i

d) 2-оксо-((4-фторфенокси)-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид.

Приклад 312

2-оксо-2-(5-фенокси-1H-індол-3-іл)ацетамід

Змішати 2-оксо-(5-фенокси-1H-індол-3-іл)ацетилхлорид (2,15г, 7,18ммоль) та гідроксид амонію (28-30%, 32мл, 680ммоль) і перемішувати впродовж 2год. Вилити реакційну суміш у 10% водний розчин HCl , екстрагувати дихлорметаном, об'єднати органічні шари, висушити над Na_2SO_4 , випарити розчинник in vacuo з одержанням 1,94г (96%) цільової сполуки: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 4,87 (s, 2H), 7,51-7,91 (m, 7H), 8,13-8,24 (m, 3H). За способом Прикладу 312 одержали такі сполуки:

a) 2-оксо-2-(5-p-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетамід;

b) 2-оксо-2-(5-o-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетамід; i

c) 2-оксо-2-(5-m-толілокси-1H-індол-3-іл)ацетамід.

Приклад 314

5-фенокситриптаміну оксалат

Крапля за краплею додати розчин 2-оксо-2-(5-фенокси-1H-індол-3-іл)ацетаміду (1,9г, 6,86ммоль) у тетрагідрофурані (60мл) до розчину LiAlH_4 -тетрагідрофурану (1,0М, 41мл, 41,0ммоль) у тетрагідрофурані при кімнатній температурі. Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж 4год, охолодити до кімнатної температури. Швидко припинити реакцію додаванням спочатку холодної води (6мл), потім розчину NaOH (2N, 3мл). Відфільтрувати осад і промити простим ефіром (3x50мл). Висушити фільтрат над Na_2SO_4 , концентрувати in vacuo. очистити залишок флеш-хроматографуванням (дихлорметан/ $\text{MeOH/NH}_4\text{OH}$) з одержанням 1,0г (59%) вільного аміну цільової сполуки. Оксалат цільової сполуки дає: т.пл. 156-157°C; ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) 2,94 (t, 2H, J=7,3Гц), 3,00 (t, 2H, J=7,3Гц), 5,00 (br, 2H), 6,83-7,04 (m, 4H), 7,26-7,41 (m, 5H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням, m/e: 341,1 (M-1); аналіз: обчислено: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63,15; H, 5,30; N, 8,18, встановлено: C, 62,97; H, 5,25; N, 8,20.

За способом Прикладу 314 одержали і виділили у вигляді оксалату (якщо не вказано інше) такі сполуки:

a) 5-p-толілокситриптамін: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,31 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J=6,4Гц), 2,98 (t, 2H, J=6,3Гц), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 8,02 (br, 1H) (виділено як основу);

b) 5-o-толілокситриптамін: т.пл. 187-188°C, ^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) 2,27 (s, 3H), 2,90-3,05

(m, 4H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,66 (br, 2H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 265,1 (M-1-C₂H₂O₄); аналіз: обчислено: C₁₉H₂₂N₂O₅: C, 64,04; H, 5,66; N, 7,86, встановлено: C, 63,90; H, 5,72; N, 7,83; i

с) 5-м-толілокситриптамін: т.пл. 164-165°C; ¹H ЯМР (250МГц, DMSO-d₆) 2,26 (s, 3H), 2,89-3,07 (m, 4H), 4,52 (br, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,17-7,42 (m, 4H), 11,06 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 265,1 (M-1-C₂H₂O₄).

Приклад 315

6-хлор-7-фтор-1H-індол

Змішати розчин трихлориду бору (36,0мл, 1,0М розчин у гептані, 36 ммоль) та 1,2-дихлоретан (40мл) і охолодити до температури 5°C. Крапля за краплею додати розчин 2-фтор-3-хлораніліну (4,36г, 30,0ммоль) у 20мл 1,2-дихлоретану. Нагріти реакційну суміш до кімнатної температури і перемішувати впродовж 30хв. Додати до реакційної суміші хлорацетонітрил (2,71г, 36,0ммоль), потім TiCl₄ (6,83г, 3,84мл, 36,0ммоль). Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж ночі. Охолодити реакційну суміш до кімнатної температури, додати 55,0мл 2,5N розчину HCl, нагрівати при температурі 85°C впродовж 30хв. Охолодити до кімнатної температури, екстрагувати дихлорметаном (3×25мл), об'єднати органічні шари, промити розсоллом, висушити над Na₂SO₄, концентрувати in vacuo з одержанням 5,1г 1-(2-аміно-2-фтор-3-хлорфеніл)-2-хлоретанону: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 4,63 (s, 2H), 6,49 (br, 2H), 6,62-6,69 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H).

Розчинити 1-(2-аміно-2-фтор-3-хлорфеніл)-2-хлоретанон у 50мл (10% води у 1,4-діоксані, у об'ємному відношенні) і обережно додати NaBH₄ (0,86г, 22,8ммоль) при кімнатній температурі. Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж приблизно 4год, охолодити до кімнатної температури. Додати 35мл 1N розчину HCl і перемішувати при кімнатній температурі впродовж півгодини, екстрагувати дихлорметаном (3×20мл), об'єднати органічні шари, промити H₂O та розсоллом, висушити над Na₂SO₄ і концентрувати in vacuo. Хроматографувати на силікагелі з елюванням сумішшю EtOAc/гексану з одержанням цільової сполуки, 0,94г (24%): ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,55-6,58 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 8,38 (br, 1H).

За способом Прикладу 315 одержали такі сполуки:

а) 5,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,55-6,56 (m, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 8,34 (br, 1H);

б) 6,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,53-6,56 (m, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 8,39 (br, 1H);

с) 5,6,7-трифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,52-6,55 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 8,35 (br, 1H); i

д) 4,5,7-трифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 6,68-6,71 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 12,07 (br, 1H); мас-

спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 170,0 (M-1).

е) 4,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) 11,91 (br s, 1H), 7,44 (t, 1H, J=2,8Гц), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H); MS (ES-): m/e 152,0 (M-1).

Приклад 316

3-форміл-6-хлор-7-фтор-1H-індол

Додати з енергійним перемішуванням оксихлорид фосфору (0,94г, 6,16ммоль) до диметилформаміду (12мл, охолодженого на льодяній бані). Через приблизно 10хв додати розчин 6-хлор-7-фторіндолу (0,93г, 5,6ммоль) у безводному диметилформаміді (4мл), перемішувати при температурі 0°C впродовж 1год, нагріти до кімнатної температури і перемішувати впродовж ночі при кімнатній температурі (~16год). Обробити 14,0мл 2N розчину NaOH (4екв.) з енергійним перемішуванням. Нагрівати реакційну суміш при температурі 80°C впродовж півгодини, потім охолодити. Вилити реакційну суміш у холодну воду з енергійним перемішуванням з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину і сушити впродовж ночі у вакуумній печі при кімнатній температурі з одержанням цільової сполуки: ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃/CDCl₃) 7,09 (t, 1H, J=7,7Гц), 7,83-7,86 (m, 2H), 9,89 (s, 1H). За способом Прикладу 316 одержали такі сполуки:

а) 3-форміл-5,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) 6,98-7,06 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,04 (s, 1H);

б) 3-форміл-6,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 7,10-7,19 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,95 (br, 1H), 10,06 (s, 1H);

с) 3-форміл-5,6,7-трифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CD₃COCD₃) 7,87-7,93 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); i

д) 3-форміл-4,5,7-трифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 7,46-7,55 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,02 (d, 1H, J=3,7Гц), 13,19 (br, 1H).

е) 3-форміл-4,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 13,03 (br s, 1H), 10,00 (d, 1H, J=3,2Гц), 8,36 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H); MS (APCI): m/e 182,0 (M+1).

ф) 3-форміл-4,5,6,7-тетрафтор-1H-індол: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 13,33 (br s, 1H), 9,94 (d, 1H, J=4,4Гц), 8,49 (s, 1H); MS (ES-): m/e 216,0 (M-1).

Приклад 317

3-(2-нітровініл)-6-хлор-7-фтор-1H-індол

Змішати 3-форміл-6-хлор-7-фтор-1H-індол (1,00г, 5,06ммоль), ацетат амонію (292мг, 3,8ммоль, 0,75екв.) (висушити за допомогою толуолу і видалити толуол in vacuo) та нітрометан (6,17г, 101,2ммоль, 20екв.). Нагріти до температури 65°C. Після завершення реакції (за даними тонкошарового хроматографування), додати силікагель і видалити нітрометан in vacuo. Внести силікагель до верхньої частини короткої силікагелевої колонки і елювати 25% розчином ацетону у гексані з одержанням, після випарювання, цільової сполуки.

За способом Прикладу 317 одержали такі сполуки:

а) 3-(2-нітровініл)-5,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,68-6,81 (m, 1H), 7,16-7,21

(m, 1H), 7,60 (d, 1H, J=13,5Гц), 7,73 (d, 1H, J=2,7Гц), 8,18 (d, 1H, J=13,5Гц), 10,95 (br, 1H);

б) 3-(2-нітровініл)-6,7-дифтор-1H-індол: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 6,93-7,00 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, J=13,5Гц), 7,69 (d, 1H, J=2,9Гц), 8,10 (d, 1H, J=13,5Гц), 11,18 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 225 (M+1), 223 (M-1);

с) 3-(2-нітровініл)-5,6,7-трифтор-1H-індол.

д) 3-(2-нітровініл)-4,5,7-трифтор-1H-індол.

е) 3-(2-нітровініл)-4,7-дифтор-1H-індол: MS (ES-): m/e 223,0 (M-1).

ф) 3-(2-нітровініл)-4,5,6,7-тетрафтор-1H-індол: MS(ES-): m/e 259,0 (M-1).

Приклад 318

6-хлор-7-фтортриптамін

Крапля за краплею додати розчин 3-(2-нітровініл)-6-хлор-7-фтор-1H-індолу (1,20г, 5,06ммоль) у безводному тетрагідрофурані до розчину алюмогідриду літію (30,0мл, 30,0ммоль, 1,0M розчин у тетрагідрофурані). Нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 2год, після чого охолодити до кімнатної температури. Швидко припинити реакцію обережним доданням холодного 1N розчину NaOH з одержанням суспензії. Профільтрувати суспензію через шар целіту і повторно промити простим ефіром. Випарити фільтрат in vacuo з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням дихлорметаном, метанолом та гідроксидом амонію (10:1:01) з одержанням, після випарювання, цільової сполуки: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 2,87 (t, 2H, J=6,6Гц), 3,02 (t, 2H, J=6,7Гц), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 8,51 (br, 1H).

За способом Прикладу 318 одержали такі сполуки:

а) 5,7-дифтортриптамін: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 2,46 (t, 2H, J=6,5Гц), 3,01 (t, 2H, J=6,4Гц), 6,69-6,77 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 8,29 (br, 1H);

б) 6,7-дифтортриптамін: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 2,87 (t, 2H, J=6,6Гц), 3,02 (t, 2H, J=6,7Гц), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 8,64 (br, 1H);

с) 5,6,7-трифтортриптамін: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 2,83 (t, 2H, J=6,6Гц), 3,00 (t, 2H, J=6,7Гц), 7,08-7,14 (m, 2H), 8,71 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням, m/e: 215,0 (M+1); і

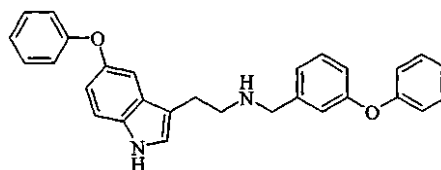
д) 4,5,7-трифтортриптамін: ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) 2,93 (t, 2H, J=6,6Гц), 3,03 (t, 2H, J=6,4Гц), 6,73-6,82 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 8,58 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням, m/e: 215,0 (M+1), 213,0 (M-1).

е) 4,7-дифтортриптамін: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,57 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,61-6,67 (m, 1H), 2,79 (s, 4H), MS (ES+): m/e 197,0 (M+1) 180,0 (M-NH₂).

ф) 4,5,6,7-тетрафтортриптамін: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 7,31 (s, 1H), 2,78 (s, 4H); MS (ES+): m/e 233,0 (M+1) 216,0 (M-16).

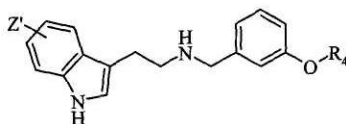
Приклад 319

N-(2-(5-фенокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксибензиламін



Змішати 5-фенокситриптамін (0,400г, 1,59ммоль), 3-феноксибензальдегід (0,377г, 1,90ммоль) та молекулярні сита 4А (0,40г) у метанолі (15мл) і перемішувати впродовж 4год. Профільтрувати і декілька разів промити молекулярні сита MeOH. Порціями додати NaBH₄ (61,5мг, 1,59ммоль) до фільтрату і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 1год. Видалити MeOH під вакуумом з одержанням залишку, розбавити залишок сумішшю дихлорметану/води, відокремити шари, екстрагувати водний шар дихлорметаном, об'єднати органічні шари і висушити над Na₂SO₄. Концентрувати in vacuo і хроматографувати на силікагелі з елюванням сумішшю дихлорметану/MeOH з одержанням цільової сполуки. Одержати оксалат із цільової сполуки: т.пл. 196-198°C; ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) 2,95-3,15 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 435,3 (M+1); HRMS (ES+) обчислено для C₂₉H₂₇N₂O₂ (M+H) 435,2084 встановлено 435,2073.

За способом Прикладу 319 одержали такі сполуки, виділені у вигляді оксалату, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
320	5-р-толілокси	феніл	т.пл. 204-206°C; ¹ H ЯМР (250МГц, DMSO-d ₆) 2,25 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 4H), 4,01 (br, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 3H), 7,00-7,10 (m, 10H), 7,13-7,43 (m, 4H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); аналіз: обчислено для C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20, встановлено: C, 71,22; H, 5,59; N, 5,28
321	5-о-толілокси	феніл	т.пл. 191-192°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 2,28 (s, 3H), 2,99-3,15 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,756,79 (m, 1H), 6,92-7,42 (m, 15H), 9,50 (br, 2H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); аналіз: обчислено для C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20, встановлено: C, 71,11; H, 5,59; N, 5,18

322	5-м-толілокси	феніл	т.пл. 174-175°C; ¹ H ЯМР (250МГц, DMSO-d ₆) 2,51 (s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,81-7,03 (m, 7H), 7,11-7,42 (m, 11H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄)
323	6-хлор-7-фтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 186-187°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,13 (s, 4H), 4,15 s, 2H), 4,78 (q, 2H, J=8,7Гц), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 9,44 (br, 1H), 11,72 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 401,2 (M+1-HCl), 399,2 (M-1-HCl); аналіз: обчислено: C ₁₉ H ₁₇ ClF ₄ N ₂ O·HCl: C, 52,19; H, 4,15; N, 6,41, встановлено: C, 52,15; H, 4,14; N, 6,38 (виділено як гідрохлорид)
324	6-хлор-7-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 155-156°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,13 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J=13,5Гц), 6,70 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 9,41 (br, 1H), 11,72 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 433,2 (M+1-HCl), 431,2 (M-1-HCl); аналіз: обчислено: C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ OHCl: C, 51,19; H, 4,08; N, 5,97, встановлено: C, 51,27; H, 4,10; N, 6,07 (виділено як гідрохлорид)
325	5,7-дифтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 179-180°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,11 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,77 (q, 2H, J=8,7Гц), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,00-7,14 (m, 1H), 7,21-7,43 (m, 5H), 9,41 (br, 1H), 11,61 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,0 (M-1-HCl); аналіз: обчислено для C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: C, 54,00; H, 4,34; N, 6,63, встановлено: C, 53,71; H, 4,24; N, 6,70 (виділено як гідрохлорид)
326	5,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 109-110°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 2,71-2,84 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,53 (t, 2H, J=13,5Гц), 6,67 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 6,87-7,02 (m, 4H), 7,12-7,28 (m, 3H), 11,40 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 417,0 (M+1), 415,0 (M-1); аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·0,1H ₂ O: C, 57,45; H, 4,39; N, 6,70, встановлено: C, 57,24; H, 4,08; N, 6,68
327	6,7-дифтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 164-165°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,13 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,77 (q, 2H, J=9,1Гц), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 9,36 (br, 1H), 11,57 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,3 (M-1-HCl); аналіз: обчислено для C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ OHCl: C, 54,23; H, 4,31; N, 6,66, встановлено: C, 53,86; H, 4,28; N, 6,58 (виділено як гідрохлорид)
328	6,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 214-215°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,02-3,17 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, J=13,5Гц), 6,68 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 7,00-7,17 (t, 5H), 7,21-7,42 (m, 4H), 11,65 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 417,0 (M+1-C ₄ H ₄ O ₄), 415,0 (M-1-C ₄ H ₄ O ₄); аналіз: обчислено: C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·0,9H ₂ O: C, 52,54; H, 4,37; N, 5,11, встановлено: C, 52,14; H, 3,95; N, 5,49 (виділено як малеат)
329	5,6,7-трифтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 111-112°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 2,72-2,81 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,68 (q, 2H, J=8,8Гц), 6,87-7,00 (m, 3H), 7,22-7,40 (m, 3H), 11,58 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 403,1 (M+1), 401,2 (M-1); аналіз: обчислено для C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ O: C, 56,72; H, 4,01; N, 6,96, встановлено: C, 56,61; H, 3,92; N, 6,96 (виділено як основу)
330	5,6,7-трифтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 223-224°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,11 (s, 4H), 4,15 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J=13,5Гц), 6,70 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 9,50 (br, 1H), 11,78 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); аналіз: обчислено для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: C, 50,83; H, 3,88; N, 5,93, встановлено: C, 50,60; H, 3,74; N, 6,07 (виділено як гідрохлорид)
331	4,5,7-трифтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 243-244°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,16-3,21 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 4,75 (q, 2H, J=8,8Гц), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 3H), 9,37 (br, 1H), 11,90 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 403,1 (M+1-HCl), 401,0 (M-1-HCl); аналіз: обчислено: C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ OHCl: C, 52,00; H, 3,91; N, 6,38, встановлено: C, 51,83; H, 3,62; N, 6,55 (виділено як гідрохлорид)
332	4,5,7-трифтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 261-262°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,18 (s, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J=13,5Гц), 6,69 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 9,37 (br, 1H), 11,92 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); аналіз: обчислено: C ₂₀ H ₁₇ F ₇ N ₂ O·HCl, C, 51,02; H,

			3,85; N, 5,95, встановлено: C, 50,62; H, 3,79; N, 6,00 (виділено як гід-рохлорид)
333	7-ціан	2,2,2-трифторетил	т.пл. 241-242°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,15 (s, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,78 (q, 2H, J=8,7Гц), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 9,29 (br, 2H), 11,90 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 374,2 (M+1-HCl), 372,0 (M-1-HCl); аналіз: обчислено: C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ O·HCl·0,2H ₂ O: C, 58,10; H, 4,73; N, 10,16, встановлено: C, 57,91; H, 4,56; N, 10,08,
334	7-ціан	2,2,3,3-тетрафторетил	т.пл. 212-213°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆) 3,16 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J=13,6Гц), 6,69 (tt, 1H, J=51,9Гц, J=5,5Гц), 7,09-7,22 (t, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 9,34 (br, 2H), 11,92 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e: 406,2 (M+1-HCl), 404,0 (M-1-HCl); аналіз: обчислено для C ₂₁ H ₁₉ F ₄ N ₃ OHCl, C, 57,08; H, 4,56; N, 9,51, встановлено: C, 57,12; H, 4,61; N, 9,53

Приклад 335

2-фтор-3-феноксibenзальдегід

Охолодити розчин 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (5,1мл, 30,0ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) до температури -78°C. Крапля за краплею додати n-бутиллітій (18,7мл, 30,0ммоль, 1,6М розчин у гексані) і перемішувати впродовж 10хв при температурі -78°C. Крапля за краплею додати феніловий ефір 2-фторфенілу (4,7г, 25,0ммоль), перемішувати впродовж 2год при температурі -78°C. Крапля за краплею впродовж 15хв додати N,N-диметилформамід (2,3мл, 30,0ммоль). Перемішувати одержану суміш впродовж 3год при температурі -78°C, і витримати з нагріванням до температури навколишнього середовища впродовж 16год. Швидко припинити реакцію доданням холодної води (50мл), екстрагувати етилацетатом, висушити над Na₂SO₄, профільтрувати і концентрувати під зниженим тиском з одержанням масла. Кристалізувати масло гексаном з одержанням твердої речовини, зібрати і перекристалізувати із суміші гексану/етилацетату/метиленхлориду з одержанням цільової сполуки: т.пл. 75-77°C; MS(m/e): 216 (M⁺); аналіз для C₁₃H₉FO₂: обчислено: C, 72,22; H, 4,20, встановлено: C, 72,41; H, 4,23. Очищення маточних розчинів шляхом хроматографування на силікагелі (2-3% суміш етилацетату/гексану) дає додаткову кількість цільової сполуки: MS (m/e): 216 (M⁺).

За способом Прикладу 335 одержали такі сполуки: а) 6-фтор-3-феноксibenзальдегід: MS (m/e): 216 (M⁺).

Приклад 336

3-етоксibenзальдегід

Змішати 3-гідроксibenзальдегід (5,6г, 46ммоль) та 1-йодетан (10,7г, 69ммоль) у диметилсульфоксиді (25мл) і нагріти до температури 80°C. Порціями обробити карбонатом цезію (22,4г, 69ммоль). Під час додання температура починає підвищуватись, тому баню видаляють. Перемішувати реакційну суміш при температурі 80°C впродовж 1год, вилити у 200мл розсолу і двічі екстрагувати 150мл діетилового ефіру. Двічі промити об'єднані екстракти 200мл розсолу, висушити над MgSO₄ і концентрувати під вакуумом з одержанням масла. Очищення шляхом хроматографування (SiO₂; 2,5% розчин EtOAc у гексані) дає 5,73г (38ммоль; 83%) цільової сполуки у вигляді масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) 9,94 (s, 1H), 7,42-

7,41 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,10-4,04 (q, 2H), 1,64-1,40 (t, 3H).

За способом Прикладу 336 одержали такі сполуки: а) 3-пропоксibenзальдегід: ¹H ЯМР (CDCl₃) 9,95 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 9,98-3,95 (t, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,05-1,02 (t, 3H).

Приклад 337

p-толуол-3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)тозилат

До круглодонної колби (5л) з інертною атмосферою, обладнаною механічною мішалкою, внести піридин (1,9л) (висушений на молекулярних ситах 4Å) і додати 2,2,3,3-тетрафтор-1-пропанол (604,5г, 4,58ммоль). Охолодити реакційну суміш на льодяній бані до температури 0°C. Впродовж 20хв додати до реакційної суміші 4 порціями p-толуолсульфонілхлорид (960г, 5,04ммоль) і перемішати. Через 20хв, при охолодженні на льодяній бані, утворюється осад. Перемішувати реакційну суміш впродовж 1год при температурі 0°C і впродовж 2год при температурі 20°C. Вилити реакційну суміш із перемішуванням до суміші води з льодом (1,44л) і витримати впродовж ночі (18год) при температурі 20°C. Неочищена похідна тозилату відокремлюється від водної суміші у вигляді маслянистого матеріалу (1,34кг), що містить 14% (у масовому відношенні) піридину, що відповідає 1,15кг тозилату (87,8%). Неочищений матеріал використовують на наступній реакційній стадії без додаткового очищення: ¹H-ЯМР є відповідним.

Приклад 338

3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензальдегід

Змішати 3-гідроксibenзальдегід (137,6г, 1,127ммоль), p-толуол-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)тозилат (243г, 0,799ммоль), карбонат калію (220г, 1,597ммоль) та диметилформамід (2451мл) у 4л реакторі з подвійними стінками, обладнаному парціальним конденсатором гарячого зрошення та механічною мішалкою, і нагрівати при температурі 110°C впродовж 46,5год у атмосфері аргону. Охолодити реакційну суміш до кімнатної температури і профільтрувати через шар (400г) силікагелю. Елюювати шар силікагелю 2451мл етилацетату. Влити об'єднані органічні шари у 7,3л суміші води з льодом. Додати до цієї суміші 10Н розчин гідроксиду натрію (500мл) і перемішувати впродовж 1год. Відокремити водну фазу і екстрагувати етилацетатом

(1000мл). Об'єднати органічну фазу, промити водою (1000мл) та розсолем (750мл). Після випарювання органічних розчинників під зниженим тиском одержують 159,79г маслянистого матеріалу брунатного кольору, що включає неочищену цільову сполуку. Завдяки фракційній перегонці (два послідовні цикли) під зниженим тиском (2мм рт.ст.) з використанням дистилятора, обладнаного адіабатною колонкою довжиною 30см, одержують 52,4г фракцію очікуваного продукту (96,2% площа за даними високоефективного рідинного хроматографування).

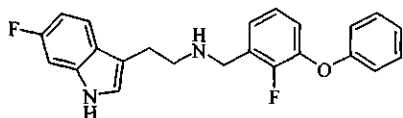
Приклад 339

3-(3,3,3-трифторпропокси)бензальдегід

Змішати 3-гідроксибензальдегід (130,2г, 1,066моль), 3,3,3-трифторпропокситозилат (143г, 0,533моль), карбонат калію (147,35г, 1,066моль) та абсолютний етанол (1430мл) у тригорлій круглодонній колбі, спорядженій парціальним конденсатором гарячого зрошення та магнітною мішалкою, і нагрівати при температурі перегонки впродовж 4год у атмосфері аргону. Концентрувати реакційну суміш під зниженим тиском. Вилити концентровану суміш у 1N розчин гідроксиду натрію (2145мл), перемішувати впродовж 30хв і екстрагувати дихлорметаном (2145мл). Злити органічний шар, промити 1N розчином гідроксиду натрію (2145мл). Після відокремлення послідовно двічі промити органічний шар 1л води (рН водної фази=7), висушити над 30г сульфату магнію, випарити дихлорметан, висушити органічний шар під зниженим тиском з одержанням 55,4г цільової сполуки (0,254моль, 47,6% вихід) у вигляді маслянистого матеріалу світло-жовтого кольору.

Приклад 340

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-2-фтор-3-фенокси-бензиламін

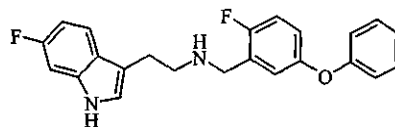


Змішати 6-фтортриптамін (419мг, 2,35ммоль) та 2-фтор-3-феноксибензальдегід (610мг, 2,82ммоль) у абсолютному етанолі (6мл). Нагріти

реакційну суміш до температури 65°C з одержанням однорідного розчину. Додати до реакційної суміші 3Å молекулярні сита (400мг), і нагрівати при температурі перегонки впродовж 5год. Охолодити реакційну суміш до температури навколишнього середовища, і додати борогідрид натрію (267мг, 7,1ммоль). Перемішувати реакційну суміш впродовж 18год при температурі навколишнього середовища. Охолодити реакційну суміш на водяній бані, швидко припинити реакцію доданням холодного ацетону, розбавити етанолом та ацетоном, і відфільтрувати молекулярні сита. Концентрувати фільтрат під зниженим тиском, розбавити 1N розчином NaOH, екстрагувати етилацетатом, промити розсолем, висушити (Na₂SO₄), профільтрувати і концентрувати під зниженим тиском з одержанням 1,0г масла. Хроматографувати на силікагелі з елюванням 1%, 4% 2N розчином аміаку у суміші метанолу/метиленхлориду з одержанням прозорого безбарвного масла. Одержання хлористоводневої солі у суміші етилацетату/метанолу забезпечує одержання гідрохлориду цільової сполуки: т.пл. 173-174,5°C; MS (m/e): 379 (M+I), 377 (M-1); аналіз для C₂₃H₂₀F₂N₂OHCl: обчислено: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75, встановлено: C, 66,50; H, 5,09; N, 6,73.

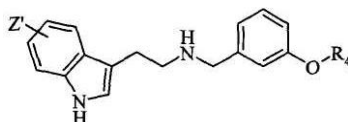
Приклад 341

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-6-фтор-3-фенокси-бензиламін



Гідрохлорид цільової сполуки одержують за способом Прикладу 340: т.пл. 183,5-185,5°C; MS (m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); аналіз для C₂₃H₂₀F₂N₂OHCl: обчислено: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75, встановлено: C, 66,54; H, 5,11; N, 6,68.

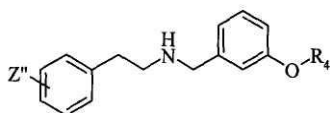
За способом Прикладу 340 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
342	5-метокси	етил	ISMS 325 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ 0,2EtOH 0,1H ₂ O: обчислено: C, 65,88; H, 7,16; N, 9,53; встановлено: C, 65,90; H, 6,97; N, 7,16; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) 10,85 (s, 1H), 9,43 (bs, 2H), 7,42-7,22 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,05-7,0 (m, 1H), 6,32-6,15 (m, 1H), 4,3-4,15 (m, 2H), 4,15-4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 1,45-1,35 (t, 3H)
343	5-метокси	пропіл	ISMS 339 (M+I); аналіз для C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ : обчислено: C, 67,28; H, 7,23; N, 7,47; встановлено: C, 67,28; H, 7,30; N, 7,13; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) 10,85 (s, 1H), 9,43 (bs, 2H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,1-7,05 (m, 2H), 7,0-6,92 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 4,3-4,16 (m, 1H), 4,15-4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 1,45-1,35 (t, 3H)
344	5-фтор	2,2,2-трифторетил	ISMS 367 (M+1); аналіз для C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: обчислено: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; встановлено: C, 56,37; H, 4,83; N, 6,81 (основа)
345	5-метокси	2,2,2-	Аналіз для C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ : обчислено: C, 57,91; H, 5,34; N, 6,75; вста-

		трифторетил	новлено: C, 57,72; H, 5,17; N, 6,61; ISMS 379 (M+1)
346	5-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 417 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O C ₂ H ₂ O ₄ : обчислено: C, 51,18; H, 3,98; N, 5,53; встановлено: C, 51,18; H, 3,91; N, 5,51 (виділено як оксалат)
347	5-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 429 (M+1); аналіз для C ₂₁ H ₂₁ F ₅ N ₂ O ₂ 1,2C ₂ H ₂ O ₄ 0,8H ₂ O: обчислено: C, 51,02; H, 4,57; N, 5,09; встановлено: C, 50,64; H, 4,23; N, 5,15 (виділено як оксалат)
348	5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 411 (M+1); аналіз для C ₂₁ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₂ C ₂ H ₂ O ₄ 0,1H ₂ O: обчислено: C, 55,0; H, 4,86; N, 5,58; встановлено: C, 54,74; H, 4,74; N, 5,58 (виділено як оксалат)
349	5-метокси	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ HCl: обчислено: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; встановлено: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51; ISMS 393 (M+1)
350	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O HCl: обчислено: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; встановлено: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)
351	4-хлор-5-метокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ HCl: обчислено: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; встановлено: C, 53,33; H, 4,65; N, 6,21; ISMS 413 (M+1)
352	4-хлор-5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₂₁ H ₂₁ ClF ₄ N ₂ O ₂ HCl: обчислено: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82; встановлено: C, 52,25; H, 4,50; N, 5,80; ISMS 445 (M+1)
353	4-хлор-5-метокси	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ HCl: обчислено: C, 54,4; H, 5,00; N, 6,05; встановлено: C, 54,18; H, 4,86; N, 6,06; ISMS 427 (M+1)

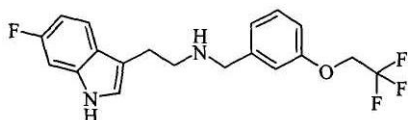
За способом Прикладу 340 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
360	3-хлор	2,2,2-трифторетил	ISMS 344 (M+1); аналіз для C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ NO обчислено: C, 53,70; H, 4,77; N, 3,68; встановлено: C, 53,61; H, 4,96; N, 3,66
361	3-трифторметил	2,2,2-трифторетил	ISMS 378 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₁₉ F ₆ NO ₅ : обчислено: C, 51,40; H, 4,10; N, 3,0; встановлено: C, 51,26; H, 4,06; N, 3,07 (виділено як оксалат)
362	3-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 394 (M+1); аналіз для C ₁₈ H ₁₈ C ₁₂ F ₅ NO: обчислено: C, 50,25; H, 4,22; N, 3,26; встановлено: C, 50,38; H, 4,03; N, 3,45
363	3-трифторметил	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 428 (M+1); аналіз для C ₁₉ H ₁₇ F ₈ NO C ₂ H ₂ O ₄ : обчислено: C, 48,75; H, 3,70; N, 2,70; встановлено: C, 48,76; H, 3,67; N, 2,79 (виділено як оксалат)
364	3-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₁₈ H ₁₈ ClF ₄ NO C ₂ H ₂ O ₄ : обчислено: C, 51,57; H, 4,33; N, 3,01; встановлено: C, 51,92; H, 4,29; N, 3,08; ISMS 376 (M+1)
365	3-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₁₉ H ₁₈ F ₇ NO C ₂ H ₂ O ₄ : обчислено: C, 50,51; H, 4,04; N, 2,81; встановлено: C, 50,48; H, 4,02; N, 2,85; ISMS 410 (M+1) (виділено як оксалат)
366	3-трифторметил	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для C ₁₉ H ₁₉ F ₆ NO HCl: обчислено: C, 53,34; H, 4,71; N, 3,27; встановлено: C, 53,23; H, 4,73; N, 3,28; ISMS 392 (M+1)
367	3-хлор	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для C ₁₈ H ₁₉ ClF ₃ NO HCl: обчислено: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55; встановлено: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 358 (M+1)

Приклад 370

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензіламін

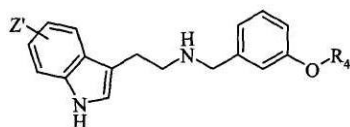


Змішати 6-фтортриптаміну оксалат (350мг, 1,3ммоль), N,N-діізопропілетиламін (506мг, 3,9ммоль), 3-(2,2,2-трифторетокси)бензальдегід (266мг, 1,3ммоль) та 4Å молекулярні сита (4г) у EtOH (30мл) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 7год. Злити рідину до окремої кол-

би і обробити NaBH₄ (148мг, 3,9 ммоль). Перемішувати впродовж 1год, концентрувати реакційну суміш in vacuo з одержанням залишку. Розподілити залишок між 25мл 5N розчину NaOH та 25мл дихлорметану. Екстрагувати водний шар 25мл дихлорметану, об'єднати органічні шари, висушити над MgSO₄ і концентрувати до приблизно 20мл об'єму. Хроматографувати на силікагелі з елюванням 1% розчином MeOH у CHCl₃, змішаним із концентрованим розчином NH₄OH, з одержанням цільової сполуки. Змішати розчин цільової сполуки у EtOAc із розчином одного еквіваленту щавлевої кислоти у EtOAc з одержанням твердої речовини, відфільтрувати тверду речовину і висушити під вакуумом з одержанням

оксалату цільової сполуки: ISMS 367 (M+1); аналіз для $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: обчислено: C, 55,27; H, 4,42; N, 6,14; встановлено: C, 55,17; H, 4,38; N, 6,09.

За способом Прикладу 370 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
372	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 399 (M+1); аналіз для $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$ H_2O : обчислено: C, 53,51; H, 4,41; N, 5,67; встановлено: C, 53,12; H, 4,21; N, 5,63 (виділено як оксалат)
373	6-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Аналіз для $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ HCl: обчислено: C, 53,05; H, 4,23; N, 6,19; встановлено: C, 52,88; H, 4,05; N, 6,12; ISMS 417 (M+1)
374	6-хлор-5-метокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl: обчислено: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; встановлено: C, 53,65; H, 4,85; N, 6,45; ISMS 413 (M+1) (Утворює сіль у 50мл суміші (50/50) тетрагідрофурану/EtOH із застосуванням гідрохлориду полівінілпіридину)
375	6-хлор-5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl: обчислено: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82; встановлено: C, 52,15; H, 4,51; N, 5,69; ISMS 445 (M+1)
376	6-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{20}H_{19}F_5N_2O$ HCl: обчислено: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; встановлено: C, 55,06; H, 4,63; N, 6,44; ISMS 399 (M+1)
377	6-фтор	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для $C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl: обчислено: C, 54,83; H, 5,11; N, 3,55; встановлено: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 381 (M+1)
378	5-трифторметокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Аналіз для $C_{21}H_{18}F_8N_2O_2$ HCl: обчислено: C, 48,62; H, 3,69; N, 5,40; встановлено: C, 48,55; H, 3,48; N, 5,33; ISMS 483 (M+1)
379	5-трифторметокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{21}H_{19}F_7N_2O_2$ HCl: обчислено: C, 50,36; H, 4,02; N, 5,59; встановлено: C, 50,27; H, 3,92; N, 5,63; ISMS 465 (M+1)
380	5-трифторметокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ HCl: обчислено: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; встановлено: C, 51,33; H, 4,09; N, 6,26; ISMS 433 (M+1)

Приклад 381

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(5-m-толілокси-1H-індол-3-іл)етиламін

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 20: 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) 1,41 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J=6,7Гц), 3,41 (m, 2H), 6,74-6,85 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,07-7,35 (m, 4H), 8,05 (br, 1H).

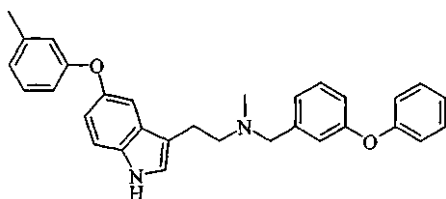
Приклад 382

N-метил-2-(5-m-толіл)триптамін

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 21; одержання оксалату дало: т.пл. 182-183°C; 1H ЯМР (250МГц, $DMSO-d_6$) 2,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,98-3,18 (m, 4H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 11,06 (br, 1H); мас-спектрометрія з електронрозпиленням m/e: 281,2 (M+1- $C_2H_2O_4$); аналіз: обчислено для $C_{20}H_{22}N_2O_5$: C, 64,85; H, 5,99; N, 7,56; встановлено: C, 65,01; H, 5,74; N, 7,71.

Приклад 383

N-метил-N-(2-(5-m-толілокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-беноксибензиламін



Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 301; одержання оксалату дало: т.пл.

142-144°C; 1H ЯМР (250МГц, $DMSO-d_6$) 2,24 (s, 3H), 2,634 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 4H), 3,92 (br, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,65-6,70 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 3H), 7,12-7,26 (m, 6H), 7,34-7,43 (m, 4H), 11,00 (br, 1H); мас-спектрометрія з електронрозпиленням m/e: 463,4 (M+1- $C_2H_2O_4$); аналіз: обчислено для $C_{33}H_{32}N_2O_6$: C, 71,72; H, 5,84; N, 5,07; встановлено: C, 71,44; H, 5,89; N, 4,99.

Приклад 384

5-нітротриптамін

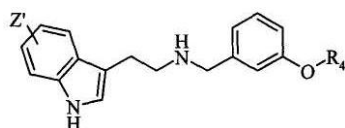
Нагріти суміш 5-нітроіндолу (10г, 62ммоль) та 200мл льодяної оцтової кислоти до температури 70°C і обробити сіллю Ешенмозера (Eschenmoser's salt) (12г, 65ммоль). Через 1год концентрувати реакційну суміш під вакуумом до сухості. Змішати залишок із 200мл толуолу, повторно концентрувати до сухості, після чого розподілити між 200мл концентрованого розчину гідроксиду амонію та 200мл EtOAc. Після розчинення усіх твердих речовин, відокремити шари і екстрагувати водний шар 200мл EtOAc. Висушити об'єднаний органічний шар над $MgSO_4$ і концентрувати з одержанням N,N-диметил-5-нітротриптаміну у вигляді твердої речовини.

Розчинити одержаний N,N-диметил-5-нітротриптамін у 200мл сухого диметилсульфоксиду, обробити йодометаном (7,7мл, 17,5г, 124ммоль) і перемішувати впродовж 1год при температурі навколишнього середовища. Додати KCN (40г, 621ммоль) та 18-краун-6 (0,5г). Нагрівати реакційну суміш при температурі 110°C впродовж 45хв, охолодити, вилити на лід, після чого наситити NaCl. Екстрагувати охолоджену

реакційну суміш EtOAc, об'єднати екстракти і тричі промити розсолон. Висушити над $MgSO_4$ і концентрувати під вакуумом, хроматографувати на силікагелі з елююванням 1% розчином MeOH у $CHCl_3$ з одержанням (5-нітро-1H-індол-3-іл)ацетонітрилу у вигляді твердої речовини: FDMS 201 (M+); аналіз для $C_{10}H_7N_3O_2$: обчислено: C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89; встановлено: C, 59,32; H, 3,52; N, 20,56.

Розчинити (5-нітро-1H-індол-3-іл)ацетонітрил (9г, 44,7ммоль) у 250мл безводного тетрагідрофурану і обробити 90мл 1M розчину NH_3 у тетрагідрофурані при температурі навколишнього середовища. Перемішувати впродовж ночі і швидко припинити реакцію шляхом обережного додання краплі за краплею 10мл холодної води. Концентрувати до сухості під вакуумом і розподілити залишок між 5N розчином HCl та EtOAc. Екстрагувати водний шар EtOAc і об'єднати з вихідним шаром EtOAc. Обробити водний шар 5N розчином NaOH і тричі екстрагувати 10% розчином MeOH у EtOAc. Очистити екстракти шляхом пропускання через шар (100г) іонообмінної смоли SCX, промити 2л MeOH, який було зливо, після чого промити 2M розчином NH_3 у MeOH і концентрувати з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини темного кольору: ISMS 206 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2 \cdot 0,3H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: обчислено: C, 57,34; H, 5,74; N, 19,29; встановлено: C, 57,30; H, 5,38; N, 19,08; 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) 11,9-11,2 (bs, 1H), 8,50-8,49 (d, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,79 (s, 4H), 2,2-1,3 (bs, 2H).

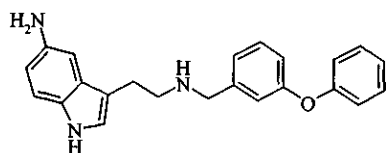
Приклад 385



№	Z'	R ₄	Дані
391	5-нітро	2,2,2-трифторетил	ISMS 444 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3 \cdot 0,1H_2O$: обчислено: C, 52,87; H, 4,48; N, 9,74; встановлено: C, 52,63; H, 4,34; N, 9,67
392	5-нітро	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 444 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$: обчислено: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10; встановлено: C, 51,94; H, 4,19; N, 8,93
393	6-нітро	2,2,2-трифторетил	ISMS 394 (M+1); 1H ЯМР ($CDCl_3$ -вільна основа) 8,47 (bs, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,00-2,93 (m, 4H), 1,54 (s, 1H)
394	6-нітро	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 426 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$: обчислено: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10; встановлено: C, 51,96; H, 4,16; N, 8,76
395	6-нітро	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 444 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{18}F_5N_3O_3$: обчислено: C, 50,06; H, 3,99; N, 8,76; встановлено: C, 49,76; H, 3,86; N, 8,67

Приклад 396

N-(2-(5-аміно-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксibenзиламін



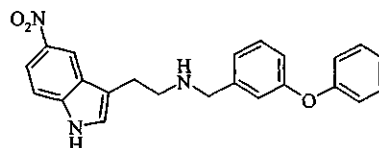
Змішати N-(2-(5-нітро-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксibenзиламініну гідрохлорид (250мг,

6-нітротриптамін

(6-нітро-1H-індол-3-іл)-ацетонітрил одержують за способом Прикладу 384: ISMS 200 (M-1); аналіз для $C_{10}H_7N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$: обчислено: C, 59,17; H, 3,58; N, 20,70; встановлено: C, 59,04; H, 3,28; N, 20,39, який забезпечує одержання цільової сполуки: ISMS 206 (M+1); 1H ЯМР ($DMSO-d_6$) 11,5 (bs, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,80-74 (m, 4H) (індол N-H не спостерігається).

Приклад 390

N-(2-(5-нітро-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксibenзиламін

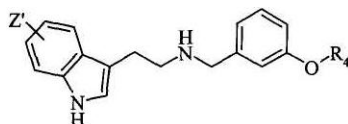


Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 340; утворення солі у 10мл EtOH з 0,25мл 5N розчину HCl та 40мл толуолу з подальшим концентруванням з одержанням твердої речовини забезпечує одержання хлористоводневої солі цільової сполуки: аналіз для $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,2 EtOH$: обчислено: C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; встановлено: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75; ISMS 388 (M+1).

За способом Прикладу 390 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:

0,64ммоль) та $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (460мг, 1,9ммоль) у 30мл MeOH і обробити $NaBH_4$ (73мг, 1,9ммоль). Через 1год концентрувати до сухості, розподілити між EtOAc та концентрованим розчином NH_4OH . Екстрагувати водний шар EtOAc, об'єднати органічний шар, висушити над $MgSO_4$ і концентрувати до сухості. Хроматографувати на силікагелі з елююванням ступінчастим градієнтом (20/75/5) тетрагідрофуран/гексан/ Et_3N , після чого (40/55/5) тетрагідрофуран/гексан/ Et_3N , з одержанням цільової сполуки у вигляді масла. Додаткове хроматографування на силікагелі з елююванням 1%

розчином MeOH у CHCl_3 , змішаним із концентрованим розчином NH_4OH , дає цільову сполуку у вигляді масла. Обробка 10мл EtOH з 0,25мл 5N розчину HCl та 40мл толуолу з подальшим концентруванням дає цільову сполуку у вигляді гідрохлориду: аналіз для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 2,6\text{HCl} \cdot 0,6\text{EtOH}$:



№	Z'	R ₄	Дані
397	5-аміно	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,2\text{CHCl}_3 \cdot 0,3\text{CH}_3\text{OH}$: обчислено: C, 49,85; H, 5,02; N, 8,94; встановлено: C, 50,05; H, 4,99; N, 8,73; ISMS 364 (M+1)
398	5-аміно	2,2,3,3-тетрафторпропіл	^1H ЯМР (DMSO-d_6) 11,3 (bs, 1H), 10,25 (bs, 3H), 9,6 (bs, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,35 (m, 4H), 7,3-7,2 (m, 1H), 7,2-7,0 (m, 2H), 6,9-6,5 (d, 1H), 4,65-4,5 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,3 (s, 4H); аналіз для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: обчислено: C, 51,29; H, 4,95; N, 8,97; встановлено: C, 51,26; H, 4,98; N, 8,26
399	6-аміно	2,2,2-трифторетил	ISMS 363 (M+); $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: обчислено: C, 51,45; H, 5,18; N, 9,48; встановлено: C, 51,45; H, 5,10; N, 9,63
400	6-аміно	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 393 (M+); $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: обчислено: C, 50,90; H, 5,00; N, 8,90; встановлено: C, 50,73; H, 4,82; N, 8,65

Приклад 401

6-фтортриптамін

Змішати 6-фторіндол (108г, 0,8моль) та дихлорметан (324мл). Охолодити на льодяній бані. Впродовж декількох хвилин додати трифтороцтову кислоту (308мл) (екзотермічна реакція). Впродовж 40хв додати розчин Z-1-диметиламін-2-нітроетилєну (94,7г, 0,816моль) у дихлорметані (600мл) з одночасним підтримуванням температури на рівні приблизно 0-5°C. Через 45хв нагріти до температури приблизно 20°C. Через 2год вилити у 1,2л суміші води з льодом і перемішувати впродовж ночі з внесенням затравки для одержання твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину, промити спочатку 100мл суміші дихлорметану-циклогексану (1/1), потім 750мл води і висушити при температурі 40°C з одержанням 3-(2-нітровініл)-6-фторіндолу.

Змішати LiAlH_4 (48,8г, 1,286моль, 5екв.) та тетрагідрофуран (848мл) і охолодити на льодоводяній бані до температури приблизно 6°C з одночасним підтримуванням температури нижче 32°C. Додати розчин 3-(2-нітровініл)-6-фторіндолу (53г, 0,257моль, 1екв.) у тетрагідрофурані (694мл) з одночасним підтримуванням температури на рівні нижче приблизно 31°C. Витримати з перемішуванням при температурі навколишнього середовища. Через 2,5год швидко припинити реакцію доданням 49мл холодної води та 49мл холодного тетрагідрофурану, потім 49мл холодного 15% розчину NaOH і, нарешті, 49мл холодної води. Під час припинення реакції шляхом додання холодного продукту підтримувати температуру нижче 32°C. Перемішувати впродовж 1,5год, профільтрувати через шар целіту і промити тетрагідрофураном. Випарити з одержанням залишку, розчинити у 750мл діетилового ефіру і охолодити на льодоводяній бані. Додати розчин HCl/діетилового ефіру з одержанням твердої речовини. Перемішувати впродовж 1год, відфільтрувати тверду речовину, промити діетиловим ефіром і висушити під зниженим тиском

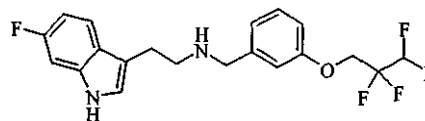
обчислено: C, 59,66; H, 5,83; N, 9,07; встановлено: C, 59,30; H, 5,48; N, 8,82; ISMS 358 (M+1).

За способом Прикладу 396 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:

при температурі 45°C з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки.

Приклад 402

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін



Змішати 6-фтортриптаміну гідрохлорид (90г, 0,419моль) та воду (900мл). Додати водний розчин NaOH (2N, 230мл) та дихлорметан (900мл). Через 1год відокремити органічний шар, екстрагувати водний шар дихлорметаном, об'єднати органічні шари, промити водою, висушити над MgSO_4 і випарити з одержанням залишку. Змішати залишок і толуол (200мл), і випарити з одержанням 78,45г масла брунатного кольору. Змішати вищезгадане масло (78,45г) з іншою порцією масла (41,4г) з одержанням 6-фтортриптаміну. Змішати 6-фтортриптамін 119,85г та етанол (3,325л), додати 2,2,3,3-тетрафторпропілбензальдегід (176г, 0,745моль, 1,2екв.) та 150г молекулярного сита 3A. Нагріти до кипіння. Через 2год охолодити до кімнатної температури і додати NaBH_4 (35,2г, 0,93моль, 1,5екв.). Через 1год профільтрувати через шар целіту та промити 500мл етанолу. Випарити фільтрат під зниженим тиском з одержанням маслянистого залишку. Розподілити залишок між водою та дихлорметаном. Відокремити шари, екстрагувати водний шар дихлорметаном, об'єднати органічні шари, промити розсолон і висушити над MgSO_4 . Профільтрувати і випарити під зниженим тиском з одержанням цільової сполуки.

Хлористоводневу сіль одержують таким чином: Змішати N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропіл)бензиламін (387г, 0,97моль) та діетиловий ефір (3,95л) при кімнатній температурі. Впродовж 15хв крапля за краплі

лею додати розчин $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (298мл) доки рН не досягне рівня приблизно 3 з одержанням твердої речовини. Перемішувати впродовж 1год і зібрати тверду речовину, промити простим ефіром, висушити під зниженим тиском при температурі 40°C з одержанням цільової сполуки у вигляді гідрохлориду.

Приклад 410

(5-бром-1Н-індол-3-іл)ацетонітрил

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 384 із застосуванням 5-броміндолу: ISMS 234 (M+1); аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: обчислено: С, 50,70; Н, 3,06; N, 11,83; встановлено: С, 50,69; Н, 2,90; N, 11,64; ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,22 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 4H).

Приклад 411

5-бромтриптамін

Розчинити 5-бром-1Н-індол-3-карбонітрил (9,5г, 40,4ммоль) у 200мл безводного тетрагідрофурану і обробити 80мл 1М розчину BH_3 у тетрагідрофурани при температурі навколишнього середовища. Перемішувати впродовж ночі, швидко припинити реакцію обережним додаванням краплі за краплею 5мл холодної води. Концентрувати до сухості під вакуумом з одержанням залишку. Розподілити залишок між 1Н розчином HCl та EtOAc . Екстрагувати органічний шар, змішаний із вихідним водним шаром, 1Н розчином HCl . Обробити водний шар 5Н розчином NaOH і екстрагувати EtOAc . Наситити NaCl і знову екстрагувати EtOAc . Об'єднати екстракти, висушити над MgSO_4 і концентрувати до сухості з одержанням 4,72г (19,7ммоль, 49%) масла, що кристалізувалось.

Перетворення на оксалат здійснюють шляхом обробки розчину згаданої сполуки у EtOAc розчином одного еквіваленту щавлевої кислоти. Відфільтрувати одержану тверду речовину і висушити під вакуумом: аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: обчислено: С, 43,08; Н, 4,10; N, 8,37; встановлено: С, 43,26; Н, 3,91; N, 8,20; ISMS 240 (M+1).

Приклад 413

5-метоксикарбоніл-1Н-індол

Змішати розчин 5-карбоксиіндолу (7,2г, 44,7ммоль) у 400мл дихлорметану та 100мл MeOH і обробити додаванням краплі за краплею 35мл 2М розчину тетраметилсиландіазометану у гексані. Перемішувати впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Концентрувати під вакуумом з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: аналіз для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: обчислено: С, 67,86; Н, 5,24; N, 7,91; встановлено: С, 68,03; Н, 5,15; N, 7,98; ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,44 (bs, 1H), 8,412-8,409 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 3,92 (s, 3H); ISMS 176 (M+1).

Приклад 414

3-форміл-5-метоксикарбоніл-1Н-індол

Внести безводний диметилформамід (25мл) до колби у атмосфері азоту, охолодити до температури 10°C і обробити додаванням краплі за краплею POCl_3 (8,22г, 54ммоль) з одночасним підтриманням температури нижче 15°C . Додати

порціями розчин 5-метоксикарбоніл-1Н-індолу у 30мл диметилформаміду з підтриманням температури нижче 20°C . Видалити охолоджувальну баню і перемішувати реакційну суміш при температурі навколишнього середовища впродовж 1год, після чого вилити на лід. Під час додавання 50мл 5Н розчину NaOH до осаду випадає тверда речовина, яку відфільтровують і промивають водою та EtOAc з одержанням цільової сполуки: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) 9,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,5-7,7 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,7 (s, 1H); ISMS 204 (M+1).

Приклад 415

3-(2-нітроетил)-5-метоксикарбоніл-1Н-індол

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 317: ^1H ЯМР (DMSO-d_6) 12,5 (bs, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,57-7,55 (d, ш), 3,85 (s, 3H); ISMS 246 (M+1).

Приклад 416

3-(2-нітроетил)-5-метоксикарбоніл-1Н-індол

Обробити розчин 3-(2-нітровініл)-5-метоксикарбоніл-1Н-індолу (57мг, 0,23ммоль) у 9мл тетрагідрофурану та 2мл MeOH за допомогою NaBH_4 (26мг, 0,69ммоль). Перемішувати при температурі навколишнього середовища впродовж ночі, концентрувати до сухості і розподілити між концентрованим розчином NH_4OH (10мл) та дихлорметаном. Екстрагувати водний шар дихлорметаном, підкислити концентрованим розчином HCl і двічі екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари, концентрувати і хроматографувати на силікагелі з елюванням 1% розчином MeOH у CHCl_3 з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,35 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 4,69-4,65 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H); ISMS 248 (M+).

Приклад 417

5-метоксикарбонілтриптамін

Змішати 3-(2-нітроетил)-5-метоксикарбоніл-1Н-індол (280мг, 1,1ммоль), PtO_2 (200мг) та 15мл MeOH і гідрогенізувати під атмосферним тиском впродовж ночі. Профільтрувати реакційну суміш через шар целіту, фільтрат концентрувати та хроматографувати на силікагелі з елюванням 5% розчином MeOH у CHCl_3 , змішаним із концентрованим розчином NH_4OH , з одержанням цільової сполуки у вигляді масла: ISMS 219 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 1,22 (bs, 2H).

Приклад 418

2-(2-(5-бензилокси-1Н-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Змішати 5-бензилокситриптаміну гідрохлорид (1г, 3,3ммоль), фталевий ангідрид (0,56г, 4,0ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (0,86г, 6,6ммоль) у 25мл безводного піридину і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 1год, охолодити до кімнатної температури і обробити 4г 3А молекулярних сит. Нагрівання зі зворотним холодильником здійснюють впродовж 60год, після чого реакційну суміш фільтрують. Завдяки концентруванню під вакуумом одержують зали-

шок, який змішують із 25мл CHCl_3 і фільтрують з одержанням твердої речовини. Фільтрат очищають хроматографуванням на силікагелі з елююванням 1% розчином MeOH у CHCl_3 з одержанням додаткової кількості цільової сполуки: ISMS 397 (M+1); аналіз для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_7\text{H}_8$: обчислено: C, 75,09; H, 5,25; N, 6,82; встановлено: C, 75,00; H, 5,22; N, 6,96.

За способом Прикладу 418 одержали такі сполуки: а) 2-(2-(5-гідрокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: (4,5ммоль, 95%); ^1H ЯМР (DMSO-d_6) 10,47 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,09-7,06 (d, 1H), 7,03-7,02 (d, 1H), 6,85-6,84 (d, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 3,79-3,75 (t, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H).

Приклад 419

2-(2-(5-гідрокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Об'єднати порціями суміш масляної дисперсії КН (40%, 1г) у 30мл безводного тетрагідрофурану та суспензії 2-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діону (1,2г, 3ммоль) у 30мл тетрагідрофурану. Перемишувати впродовж 1год при температурі навколишнього середовища, охолодити до температури 0°C , додати триізопропілсиланілтрифторметансульфонат (1,85г, 6ммоль) і додатково перемишувати впродовж 1год при температурі навколишнього середовища. Вилити реакційну суміш у швидко перемишуваний насичений розчин NaHCO_3 і екстрагувати EtOAc ($2 \times 50\text{мл}$). Об'єднати органічний шар, висушити над MgSO_4 , концентрувати до сухості і хроматографувати на силікагелі з елююванням 1% розчином MeOH у CHCl_3 з одержанням 2-(2-(5-бензилокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діону у вигляді масла.

Змішати 2-(2-(5-бензилокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон та EtOAc (40мл) і гідрогенізувати впродовж ночі з 1г 5% Pd/C під атмосферним тиском. Фільтрувати через шар целіту, концентрувати до сухості і хроматографувати на силікагелі з елююванням ступінчастим градієнтом від 10% розчину EtOAc у гексані до 30% розчину EtOAc у гексані з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: FDMS 462 (M+1), аналіз для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} \cdot \text{H}_2\text{O}$: обчислено: C, 69,55; H, 7,44; N, 6,01; встановлено: C, 69,44; H, 7,17; N, 6,00.

Приклад 420

2-(2-(5-пропокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Змішати 2-(2-(5-гідрокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон (0,7г, 1,5ммоль), карбонат цезію (1г, 3ммоль) та 1-йодопропан (0,4г, 2,3ммоль) у диметилформаміді (25мл) і перемишувати при температурі навколишнього середовища впродовж ночі. Вилити реакційну суміш у 50% розчин EtOAc у гексані і тричі промити розсоллом. Висушити органічний шар над MgSO_4 і концентрувати під вакуумом з одержанням масла. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням 5% розчином EtOAc у гексані з одержанням цільової сполуки: ISMS 505 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,30-7,27 (d, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 4,01-

3,96 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,08-1,04 (m, 21H).

Приклад 421

5-пропокси-1-триізопропілсиланілтриптамін
Змішати 2-(2-(5-пропокси-1-триізопропілсиланіл-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон (416мг, 0,8ммоль) у 20мл EtOH та 1мл гідразину гідрату. Нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 3год, фільтрувати через шар целіту і концентрувати з одержанням залишку. Розчинити залишок у 10мл MeOH , внести до 12г іонообмінної колонки SCX і послідовно промити MeOH , диметилформамідом, потім MeOH . Елюювати продукт 2М розчином NH_3 у MeOH з одержанням цільової сполуки у вигляді масла: ISMS 375 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) 7,34-7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,3 (bs, 2H), 1,14-1,08 (m, 18H), 1,06-1,02 (t, 3H).

Приклад 422

6-бензилокситриптамін

Додати до суміші алюмогідриду літію (6,2г, 163,1ммоль) та 300мл сухого тетрагідрофурану розчин 3-(2-нітровініл)-6-бензилокси-1H-індолу (9г, 30,6ммоль) у 200мл тетрагідрофурану. Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж ночі, після чого охолодити до температури 0°C і швидко припинити реакцію послідовним доданням 6,2мл холодної води, 6,2мл холодного 15% водного розчину NaOH та 18,6мл холодної води. Після перемишування впродовж 2год, профільтрувати через шар целіту і концентрувати з одержанням 7,9г (96%) цільової сполуки у вигляді масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,06 (bs, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,6 (bs, 2H).

Приклад 423

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-бензилокси-1H-індол-3-іл)етиламін

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 20: ^1H ЯМР (CDCl_3) 7,84 (bs, 1H), 9,36 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H).

Приклад 425

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-гідрокси-1H-індол-3-іл)етиламін

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 471.

Приклад 428

2-(2-(5-етокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Змішати 2-(2-(5-гідрокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон (900мг, 2,9ммоль), карбонат цезію (960мг, 2,9ммоль) та 1-йодоетан (920мг, 5,9ммоль) у N-метилпіролідіноні (5мл) і перемишувати при температурі навколишнього середовища впродовж 4год, вилити у розеол і двічі екстрагувати EtOAc . Тричі промити об'єднані екстракти розсоллом, висушити над MgSO_4 і концентрувати під вакуумом з одержанням масла. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням 20% розчином EtOAc у гексані з одер-

жанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: ISMS 335 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{18}N_2O_3$: обчислено: C, 71,84; H, 5,43; N, 8,38; встановлено: C, 71,97; H, 5,47; N, 8,36.

За способом Прикладу 428 одержали такі сполуки:

а) 2-(2-(5-ізопропокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: ISMS 348 (M+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,94 (bs, 1H), 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,21-7,19 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,04 (d, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 1,64-1,33 (d, 6H);

б) 2-(2-(5-(2,2,2-трифторетокси)-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: ISMS 389 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3$: обчислено: C, 61,86; H, 3,89; N, 7,21; встановлено: C, 61,77; H, 3,83; N, 7,20;

в) 2-(2-(5-бутокси-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: ISMS 363 (M+1); аналіз для $C_{22}H_{22}N_2O_3$: обчислено: C, 72,91; H, 6,11; N, 7,73; встановлено: C, 72,76; H, 6,09; N, 7,42; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,86-7,81 (m, 3H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,40-3,98 (m, 4H), 3,13-3,09 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,01-0,98 (t, 3H);

г) 2-(2-(5-нітро-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: ISMS 334 (M-1); аналіз для $C_{18}H_{13}N_3O_4$ $0,1H_2O$: обчислено: C, 64,13; H, 3,95; N, 12,47; встановлено: C, 64,05; H, 3,82; N, 12,27.

За способом Прикладу 421 одержали такі сполуки:

а) 5-етокситриптамін: ISMS 205 (M+1); аналіз для $C_{12}H_{16}N_2O$ H_2O : обчислено: C, 69,33; H, 7,95; N, 13,48; встановлено: C, 69,62; H, 7,75; N, 13,30;

б) 5-ізопропокситриптамін: ISMS 219 (M+1); 1H ЯМР ($CDCl_3$) 8,57 (bs, 1H), 7,20-7,18 (d, 1 H), 7,08-7,07 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,38 (bs, 2H), 1,35-1,33 (d, 6H);

в) 5-(2,2,2-трифторетокси)триптамін: ISMS 258 (M+); 1H ЯМР ($CDCl_3$) 8,33 (bs, 1H), 7,26-7,24 (d, 1 H), 7,09-7,08 (d, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 1,44 (bs, 2H);

г) 5-бутилокситриптамін: 1H ЯМР ($CDCl_3$) 8,08 (bs, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,03-7,02 (d, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,98-6,83 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,32 (bs, 2H), 1,00-0,96 (t, 3H);

Приклад 429

5-бензолсульфоніл-1H-індол

Внести 35% масляну дисперсію КН (6г) до колби у атмосфері азоту, промити 50мл гексану і висушити під вакуумом. Охолодити суспензію твердої речовини у 100мл безводного диметилформаміду до температури $0^\circ C$. Впродовж 10хв крапля за краплею додати розчин 5-броміндолу (10,3г, 52,5ммоль) у 25мл диметилформаміду. Перемішувати суміш впродовж 1год при температурі $0^\circ C$, після чого обробити триізопропілліттрифторметансульфонатом (32,2г, 105,1ммоль). Видалити охолоджувальну баню і перемішувати реакційну суміш впродовж 72год перед тим як вилити у 500мл води та екстрагувати EtOAc. Розбавити об'єднані екстракти гексаном, промити

розсоллом, після чого висушити над $MgSO_4$. Концентрувати під вакуумом і хроматографувати на силікагелі з елюванням 1% розчином EtOAc у гексані з одержанням 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу у вигляді безбарвного масла: 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,73-7,72 (d, 1H), 7,36-7,34 (d, 1 H), 7,24-7,23 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,55-6,54 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,13-1,10 (m, 18H).

Охолодити розчин 5-бром-1-триізопропілсиланіл-1H-індолу (9г, 25,5ммоль) у 550мл безводного тетрагідрофурану до температури $-75^\circ C$ у атмосфері аргону і обробити 1,7М розчином трет-бутшстю (33мл, 56,2ммоль) з одночасним підтриманням температури нижче $-60^\circ C$. Після завершення додання, повторно охолодити реакційну суміш до температури приблизно $-73^\circ C$ перед доданням розчину фенолсульфонілфториду (4,6г, 28,7ммоль) у 30мл тетрагідрофурану. Перемішувати реакційну суміш при температурі $-78^\circ C$ впродовж 1год, після чого швидко припинити реакцію доданням спочатку холодного насиченого розчину $NaHCO_3$, потім холодного розсолу. Відокремити шари і екстрагувати водний шар EtOAc. Обробити об'єднані органічні шари 1М розчином тетрабутиламонію фториду (35мл) у тетрагідрофурані впродовж 1год при температурі навколишнього середовища, після чого концентрувати до сухості. Об'єднати залишок з EtOAc, двічі промити 1N розчином HCl, висушити над $MgSO_4$ і концентрувати у маслі. Хроматографувати масло на силікагелі з елюванням ступінчастим градієнтом (50% розчин $CHCl_3$ у гексані, потім 50% розчин $CHCl_3$ у MeOH) з маслянистою твердою речовиною. Розтерти маслянисту тверду речовину із $CHCl_3$ з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: аналіз для $C_{14}H_{11}NO_2S$ H_2O : обчислено: C, 64,89; H, 4,36; N, 5,41; встановлено: C, 64,76; H, 4,45; N, 5,33; ISMS 257 (M+).

Приклад 430

2-(2-(5-аміно-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Об'єднати суміш 2-(2-(5-нітро-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діону (1,8г, 5,4ммоль), PtO_2 (500мг), 100мл MeOH та 100мл тетрагідрофурану і гідрогенізувати під атмосферним тиском впродовж ночі. Профільтрувати реакційну суміш через шар целіту і концентрувати до сухості. Повторно розчинити залишок у суміші (50/50) хлороформу/дихлорметану і повторно профільтрувати через шар целіту. Концентрувати під вакуумом з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини темного кольору: ISMS 306 (M+1); аналіз для $C_{18}H_{13}N_3O_4$ $0,1C_7H_8$ $0,2$ дихлорметан: обчислено: C, 68,70; H, 4,89; N, 12,58; встановлено: C, 69,08; H, 4,75; N, 12,69; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,9-7,8 (m, 3H), 7,75-7,65 (m, 2 H), 7,2-7,1 (m, 1H), 7,05-7,0 (m, 2H), 6,7-6,6 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,4 (bs, 2H), 3,1-3,0 (m, 2H).

Приклад 431

2-(2-(5-бензоїламіно-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон

Змішати 2-(2-(5-аміно-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон (0,5г, 1,64ммоль) та 4-диметиламінопіридин (0,3г, 2,5ммоль), розчинити

у 30мл дихлорметану і охолодити до температури 0°C. Обробити реакційну суміш бензоїлхлоридом (276мг, 1,96ммоль) і перемішувати впродовж ночі; реакційна суміш за цей час нагрівається до кімнатної температури. Концентрувати з одержанням залишку і хроматографувати залишок на силікагелі з елююванням 0,5% розчином MeOH у CHCl_3 з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ISMS 410 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) 7,86-7,85 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,4-7,36 (m, 3H), 7,13-7,11 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,00-2,97 (t, 2H).

За способом Прикладу 431 одержали такі сполуки:

а) 2-(2-(5-метансульфоніламіно-1H-індол-3-іл)етил)ізоіндол-1,3-діон: ISMS 384 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3) 10,84 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,39-7,38 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,00-2,97 (t, 2H).

За способом Прикладу 421 одержали такі сполуки:

а) 5-бензоїламініотриптамін: ^1H ЯМР (CD_3OD) 7,94-7,92 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,95-2,86 (m, 4H); i

б) 5-метансульфоніламініотриптамін: ISMS 253 (M+); ^1H ЯМР (CD_3OD) 7,46-7,45 (d, 1H), 7,31-7,28 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,86 (s, 4H), 2,89-2,83 (m, 7H).

Приклад 432

5-етоксикарбоніл-1H-індол

Змішати розчин 5-карбоксиіндолу (4,8г, 29,8ммоль) у 150мл тетрагідрофурану та карбонідімідазол (9,7г, 59,6ммоль) і перемішувати впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Обробити реакційну суміш 25мл EtOH та 1,2г (29,8ммоль) 60% масляної дисперсії NaH і перемішувати впродовж 2год. Концентрувати під вакуумом з одержанням залишку. Розподілити залишок між 150мл EtOAc та 100мл розсолу. Відокремити шари, висушити органічний шар над MgSO_4 , профільтрувати та концентрувати з одержанням масла. Хроматографувати на силікагелі з елююванням 1% розчином MeOH у CHCl_3 з одержанням 7,2г масла. Кристалізувати масло з толуолу з одержанням цільової сполуки: аналіз для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: обчислено: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40; встановлено: C, 69,82; H, 5,90; N, 7,38; ISMS 190 (M+1).

Приклад 433

5-(N-бутиламідо)-1H-індол

Розчинити суміш 5-карбоксиіндолу (5г, 31ммоль) у 150мл тетрагідрофурану, обробити карбонідімідазолом (5г, 31ммоль) і перемішувати впродовж ночі при температурі навколишнього середовища. Обробити реакційну суміш n-бутиламіном (4,5г, 62ммоль) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 1год. Концентрувати під вакуумом з одержанням залишку, розчинити залишок у EtOAc. Послідовно промити 5N розчином HCl, 5N розчином NaOH, після чого розсолу. Висушити органічний шар над MgSO_4 і концентрувати з одержанням цільової сполуки у

вигляді масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,54 (bs, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,14 (bs, 1H), 3,5-3,45 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), .97-0,93 (m, 3H); EIMS 217 (M+1).

Приклад 434

5-(N-пропіламідо)-1H-індол

Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 433: ^1H ЯМР (CDCl_3) 8,07 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,59-6,58 (m, 1H), 6,21 (bs, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 3H); EIMS 203 (M+1).

За способом Прикладу 414 одержали такі сполуки:

а) 3-форміл-5-бензолсульфоніл-1H-індол: ISMS 286 (M+1); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 9,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 1,70 (s, 3H).

б) 3-форміл-5-етоксикарбоніл-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: обчислено: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45; встановлено: C, 65,97; H, 5,17; N, 6,46; ISMS 218 (M+1);

с) 3-форміл-N-бутиламідо-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 0,1H₂O: обчислено: C, 68,33; H, 6,64; N, 11,38; встановлено: C, 68,35; H, 6,24; N, 11,30; ISMS 245 (M+1);

д) 3-форміл-5-(N-пропіламідо)-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: обчислено: C, 67,81; H, 6,13; N, 12,16; встановлено: C, 67,42; H, 6,04; N, 12,10; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 9,95 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,48-8,45 (t, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, 1H), 3,32 (bs, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 3H); EIMS 230 (M+);

е) 3-форміл-6-бензилокси-1H-індол: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 11,93 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 5H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,11 (s, 2H).

За способом Прикладу 415 одержали такі сполуки:

а) 5-бензолсульфоніл-3-(2-нітровініл)-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 0,1H₂O: обчислено: C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; встановлено: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; ISMS 229 (M+1);

б) 3-(2-нітровініл)-5-етоксикарбоніл-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 0,1H₂O: обчислено: C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; встановлено: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; ISMS 229 (M+1);

с) 3-(2-нітровініл)-N-бутиламідо-1H-індол: аналіз для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: обчислено: C, 62,71; H, 5,96; N, 14,62; встановлено: C, 62,46; H, 5,81; N, 14,38; ISMS 288 (M+1);

д) 3-(2-нітровініл)-N-пропіламідо 1H-індол: ISMS 273 (M+1); ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 12,38 (s, 1H), 8,62-8,59 (t, 1H), 8,43-8,39 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 8,18-8,15 (d, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 0,92-0,89 (t, 3H); аналіз для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ 0,1H₂O: обчислено: C, 61,12; H, 5,57; N, 15,28; встановлено: C, 61,06; H, 5,38; N, 15,05;

е) 3-(2-нітровініл)-6-бензилокси-1H-індол: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) 11,85 (bs, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,13 (s,

2Н).

За способом Прикладу 416 одержали такі сполуки:

а) 5-бензолсульфоніл-3-(2-нітроетил)-1Н-індол: аналіз для $C_{16}H_{14}N_2O_4S$ 0,1H₂O: обчислено: С, 57,85; Н, 4,31; N, 8,43; встановлено: С, 57,72; Н, 4,22; N, 8,25; ISMS 329 (M+1);

б) 3-(2-нітроетил)-5-етоксикарбоніл-1Н-індол: аналіз для $C_{13}H_{14}N_2O_4$: обчислено: С, 59,54; Н, 5,38; N, 10,68; встановлено: С, 59,23; Н, 5,25; N, 10,53; ISMS 263 (M+1);

с) 3-(2-нітроетил)-N-бутиламід-1Н-індол: аналіз для $C_{15}H_{19}N_3O_2$: обчислено: С, 62,27; Н, 6,62; N, 14,52; встановлено: С, 61,98; Н, 6,39; N, 14,42; ISMS 290 (M+1); i

д) 3-(2-нітроетил)-N-пропіламід-1Н-індол: ¹H ЯМР (CDCl₃) 8,52 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,23 (bs, 1H), 4,65-4,61 (t, 2H), 3,48-3,43 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,01-0,98 (t, 3H); аналіз для $C_{14}H_{17}N_3O_3$ 0,1H₂O: обчислено: С, 60,68; Н, 6,26; N, 15,16; встановлено: С, 60,88; Н, 6,05; N, 15,07.

За способом Прикладу 421 одержали такі сполуки:

а) 5-бензолсульфонілтриптамін: ISMS 301 (M+1); ¹H ЯМР (HCl-DMSO-d₆) (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (bs, 2H), 8,0-8,9 (m, 2H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,1-7,0 (m, 1H), 3,2-3,0 (s, 4H);

б) 5-етоксикарбонілтриптамін (виділено як оксалат): аналіз для $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$: обчислено: С, 55,90; Н, 5,63; N, 8,69; встановлено: С, 56,07; Н, 5,54; N, 8,29; ISMS 233 (M+1); i

с) 5-N-бутиламідотриптамін: аналіз для $C_{15}H_{21}N_3O$ 0,3H₂O: обчислено: С, 68,05; Н, 8,22; N, 15,87; встановлено: С, 68,36; Н, 8,11; N, 15,49; ISMS 260 (M+1); i

д) 5-N-пропіламідотриптамін: (виділено як оксалат): аналіз для $C_{14}H_{19}N_3O \cdot C_2H_2O_4$ 0,1EtOAc: обчислено: С, 57,23; Н, 6,38; N, 12,21; встановлено: С, 57,48; Н, 6,53; N, 12,12; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 11,2 (s, 1H), 8,4 (t, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,6 (bs, 4H), 7,4-7,35 (m, 1H), 7,3-7,25 (d, 1H), 3,3-3,2 (m, 2H), 3,15-3,0 (m, 4H), 1,6-1,45 (m, 2H), 0,9-0,8 (t, 3H); ISMS 246 (M+1).

Приклад 435

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-бутокси-1Н-індол-3-іл)етиламін

Змішати N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-гідрокси-1Н-індол-3-іл)етиламін (250мг, 0,9ммоль), карбонат цезію (295мг, 0,9ммоль), 1-йодобутан (200мг, 1,1ммоль) та N-метилпіролідінон (10мл), перемішувати при температурі навколишнього середовища впродовж 2год і вилити у 75мл розсолу. Двічі екстрагувати суміш 25мл EtOAc. Промити об'єднані екстракти розсолем (2×50мл), висушити над MgSO₄ і концентрувати під вакуумом з одержанням масла. Хроматографувати масло на силікагелі з елююванням 30% розчином EtOAc у гексані з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ISMS 333 (M+1); аналіз для $C_{19}H_{28}N_2O_3$: обчислено: С, 68,65; Н, 8,49; N, 8,43; встановлено: С, 68,83; Н, 8,18; N, 8,33.

жанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: ISMS 333 (M+1); аналіз для $C_{19}H_{28}N_2O_3$: обчислено: С, 68,65; Н, 8,49; N, 8,43; встановлено: С, 68,83; Н, 8,18; N, 8,33.

За способом Прикладу 435 одержали такі сполуки: а) N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-етокси-1Н-індол-3-іл)етиламін: ISMS 305 (M+1); аналіз для $C_{17}H_{24}N_2O_3$: обчислено: С, 67,08; Н, 7,95; N, 9,20; встановлено: С, 66,85; Н, 7,79; N, 9,14.

Приклад 436

6-бутокситриптамін

Змішати N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-бутокси-1Н-індол-3-іл)етиламін (430мг, 1,3ммоль), 1мл анізолу та 5мл трифтороцтової кислоти і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 2год. Концентрувати реакційну суміш до сухості під вакуумом, змішати з 10мл концентрованого розчину NH₄OH і екстрагувати 20мл дихлорметану. Висушити екстракт над MgSO₄ і концентрувати з одержанням 300мг масла (1,3ммоль, 100%).

За способом Прикладу 436 одержали такі сполуки: а) 6-етокситриптамін: ISMS 305 (M+1); аналіз для $C_{17}H_{24}N_2O_3$: обчислено: С, 67,08; Н, 7,95; N, 9,20; встановлено: С, 66,85; Н, 7,79; N, 9,14.

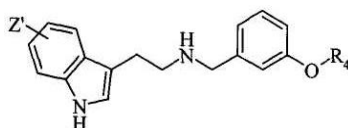
Приклад 437

N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-фенілсульфонат-1Н-індол-3-іл)етиламін

Змішати N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-гідрокси-1Н-індол-3-іл)етиламін (750мг, 2,7ммоль) та піридин (430мг, 5,4ммоль) у дихлорметані (30мл), охолодити до температури 0°C і обробити бензолсульфонілхлоридом (480мг, 2,7ммоль). Витримати реакційну суміш із нагріванням до кімнатної температури і перемішувати впродовж ночі. Концентрувати реакційну суміш під вакуумом до сухості, змішати з дихлорметаном і хроматографувати на силікагелі з елююванням 30% розчином EtOAc у гексані з одержанням N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-фенілсульфонат-1Н-індол-3-іл)етиламіну у вигляді масла: ISMS 415 (M-1); ¹H ЯМР (CDCl₃) 8,14 (bs, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,59-6,57 (m, 1H), 4,57 (bs, 1H), 3,40-3,80 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Помістити N-трет-бутоксикарбоніл-2-(6-фенілсульфонат-1Н-індол-3-іл)етиламін (0,5г, 1,2ммоль) у колбу, через яку проходить потік N₂, нагрівати при температурі 200°C впродовж ночі і охолодити до кімнатної температури. Розчинити залишок у дихлорметані і хроматографувати на силікагелі з елююванням 2% розчином MeOH у CHCl₃-NH₄OH з одержанням цільової сполуки у вигляді масла.

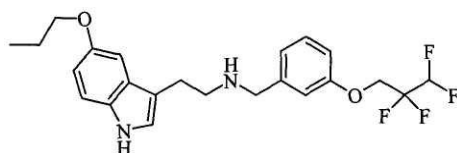
За способом Прикладу 425 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
438	5-пропокси	феніл	ISMS 401 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·0,1H ₂ O: обчислено: C, 71,17; H, 6,71; N, 6,38; встановлено: C, 71,02; H, 6,54; N, 6,33; ¹ H ЯМР (вільна основа-CDCl ₃) 7,93 (bs, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 6H), 6,89-6,84 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 4H), 1,89-1,7 (m, 2H), 1,51 (bs, 1H), 1,07-1,04 (t, 3H)

Приклад 440

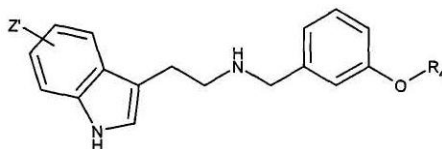
N-(2-(5-пропокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін



Змішати триізопропілсиланілтритптамін (138мг, 0,37ммоль), 2-(5-пропокси-1-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегід (87мг, 1,8ммоль) та 1г 3А молекулярних сит у 25мл EtOH і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж ночі. Злити рідину до окремої колби, охолодити до температури 0°C і обробити 42мг (1,1ммоль) NaBH₄. Перемішувати реакційну суміш при температурі навколишнього середовища

впродовж 1год, обробити 0,74ммоль тетрабутиламонію фториду і додатково перемішувати впродовж 1год. Концентрувати під вакуумом з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням 10% розчином MeOH у CHCl₃ з одержанням цільової сполуки. Обробити цільову сполуку 10мл EtOH, 0,25мл 5N розчину HCl та 40мл толуолу, після чого концентрувати з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки: ISMS 439 (M+1); ¹H ЯМР (вільна основа-CDCl₃) 7,89 (bs, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,03-7,02 (d, 1H), 6,99-6,98 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,18-5,90 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,95 (s, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,51 (bs, 1H), 1,06-1,03 (t, 3H).

За способом Прикладу 440 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:

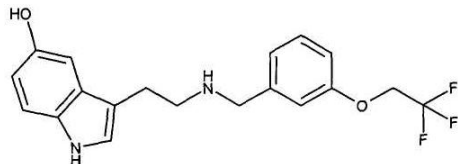


№	Z'	R ₄	Дані
441	5-n-пропіламідо	2,2,2-трифторетил	ISMS 434 (M+1); C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl·0,8H ₂ O·0,1C ₇ H ₈ : обчислено: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; встановлено: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43
442	5-етоксикарбоніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 453 (M+1); C ₂₃ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ : обчислено: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; встановлено: C, 56,26; H, 5,04; N, 5,76
443	5-етоксикарбоніл	феніл	ISMS 415 (M+1); C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ ·0,1H ₂ O: обчислено: C, 68,97; H, 6,06; N, 6,19; встановлено: C, 68,78; H, 5,87; N, 6,19
445	5-фенокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 473 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₂ ·0,5H ₂ O: обчислено: C, 60,29; H, 5,06; N, 5,41; встановлено: C, 60,27; H, 4,81; N, 5,33 (виділено як основу)
456	H	2,2,2-трифторетил	ISMS 349 (M+1); C ₁₉ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O·0,2H ₂ O: обчислено: C, 58,75; H, 5,29; N, 7,21; встановлено: C, 58,62; H, 5,04; N, 7,08
457	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	ISMS 385 (M+1); C ₁₉ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·0,2H ₂ O: обчислено: C, 53,77; H, 4,37; N, 6,60; встановлено: C, 53,81; H, 4,19; N, 6,59
458	5-феніл	феніл	Аналіз для C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: обчислено: C, 75,95; H, 6,02; N, 6,11; встановлено: C, 76,01; H, 5,92; N, 5,97 ISMS 419 (M+1)
459	5-(4-фторфеніл)	феніл	Аналіз для C ₂₉ H ₂₅ FN ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: обчислено: C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; встановлено: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83 ISMS 437 (M+1)
460	5-(N-бутиламідо)	2,2,2-трифторетил	Аналіз для C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl·0,7H ₂ O: обчислено: C, 58,05; H, 6,17; N, 8,46; встановлено: C, 57,86; H, 5,98; N, 8,39 ISMS 448 (M+1)
461	5-гідрокси	2,2,2-трифторетил	ISMS 365 (M+1) ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) 10,6 (bs, 1H), 9,4 (bs, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,45-6,6 (m, 7H), 4,9-4,7 (m, 2H), 4,2 (bs, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H)
462	5-бензилокси	2,2,3,3,3-	Аналіз для C ₂₇ H ₂₅ F ₅ N ₂ O ₂ ·HCl: обчислено: C, 58,87; H, 4,95; N,

		пентафторпропіл	5,09; встановлено: С, 759,02; Н, 4,76; N, 5,1 ISMS 505 (M+1)4
463	6-бензилокси	2,2,2-трифторетил	ISMS 455 (M+1) ¹ H ЯМР (CDCl ₃ -вільна основа) 7,88 (bs, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,65 (bs, 1H)
464	6-бензилокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 487 (M+1) Аналіз для C ₂₇ H ₂₇ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl: обчислено: С, 62,01; Н, 5,20; N, 5,36; встановлено: С, 61,69; Н, 5,07; N, 5,33
465	6-бутилокси	2,2,2-трифторетил	¹ H ЯМР (CDCl ₃ -вільна основа) 7,86 (bs, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 4H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,94 (s, 4H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 3H), 0,99-0,95 (m, 3H); аналіз для C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ ·HCl: обчислено: С, 60,46; Н, 6,18; N, 6,13; встановлено: С, 60,23; Н, 5,99; N, 6,01
466	5-бутилокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₂₄ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl: обчислено: С, 58,96; Н, 5,98; N, 5,73; встановлено: С, 58,62; Н, 5,96; N, 5,77 ISMS 453 (M+1)
467	6-етокси	2,2,2-трифторетил	ISMS 393 (M+1); аналіз для C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ ·HCl: обчислено: С, 58,81; Н, 5,64; N, 6,53; встановлено: С, 58,94; Н, 5,58; N, 6,55
468	6-фенілсульфонат	2,2,2-трифторетил	ISMS 505 (M+1); аналіз для C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S·HCl: обчислено: С, 55,51; Н, 4,47; N, 5,18; встановлено: С, 55,27; Н, 4,41; N, 5,15
469	6-фенілсульфонат	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 536 (M+1); аналіз для C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₄ S·HCl: обчислено: С, 54,50; Н, 4,40; N, 4,89; встановлено: С, 54,63; Н, 4,41; N, 4,86
470	6-феніл	феніл	ISMS 419 (M+1); аналіз для C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₄ S·HCl·0,3H ₂ O: обчислено: С, 75,65; Н, 6,04; N, 6,08; встановлено: С, 75,63; Н, 5,89; N, 6,07
470A	6-бутилокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ ·HCl·HCl: обчислено: С, 58,52; Н, 6,02; N, 5,69; встановлено: С, 58,15; Н, 5,64; N, 5,58,

Приклад 471

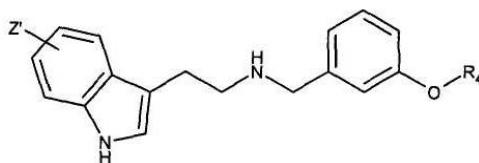
N-(2-(5-гідрокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін



Змішати N-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну гідрохлорид (295мг, 0,6ммоль) та 25мл EtOH, обро-

бити 0,3мл 5N розчину HCl та 300мг 5% Pd/C і гідрогенізувати під атмосферним тиском впродовж ночі. Профільтрувати реакційну суміш через шар целюліти і концентрувати до сухості, після чого хроматографувати на силікагелі з одержанням цільової сполуки: ISMS 365 (M+1); ¹H ЯМР (DMSO-d₆) 10,6 (bs, 1H), 9,4 (bs, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,45-6,6 (m, 7H), 4,9-4,7 (m, 2H), 4,2 (bs, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H).

За способом Прикладу 471 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:

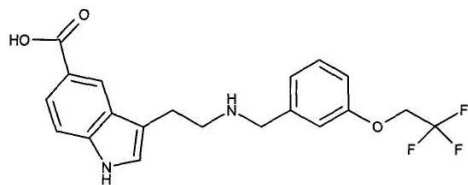


№	Z'	R ₄	Дані
472	5-гідрокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 397 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ O: обчислено: С, 53,28; Н, 5,14; N, 6,21; встановлено: С, 53,31; Н, 4,91; N, 6,33
473	6-гідрокси	2,2,2-трифторетил	ISMS 487 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 10,52 (bs, 1H), 9,36 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H)
474	6-гідрокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 397 (M+1); аналіз для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ O: обчислено: С, 53,28; Н, 5,14; N, 6,21; встановлено: С, 53,33; Н, 4,76; N, 6,12

Приклад 475

N-(2-(5-карбокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін

123



Змішати N-(2-(5-метоксикарбоніл-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін (200мг, 0,5ммоль) у 50мл тетрагідрофурану та 1мл 3N розчину NaOH. Нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником впродовж ночі, обробити 0,7мл 5N розчину HCl і концентрувати до сухості. Хроматографувати з одержанням цільової сполуки: ISMS 393 (M+1); аналіз для $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3$ CF_3COOH $1,2C_7H_8$ $2,1H_2O$: обчислено: C, 55,76; H, 5,20; N, 4,28; встановлено: C, 55,51; H, 5,47; N, 4,50.

Приклад 480

3-(3-фторпропокси)бензальдегід

Змішати 1-бром-3-фторпропан (10,0г, 77,1ммоль) та 3-гідроксибензальдегід (10,4г, 92,5ммоль) у диметилформаміді (220мл) і перемішувати при кімнатній температурі. Порціями обробити карбонатом калію (21,3г, 144,2ммоль). Нагрівати реакційну суміш при температурі 100°C впродовж 36год, після чого вилити у суміш (1:1) води з льодом та дихлорметаном. Відокремити фази і екстрагувати водний шар додатковою кількістю дихлорметану. Послідовно промити об'єднані органічні екстракти 1,0N розчином гідроксиду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, розсоллом, після чого висушити над сульфатом натрію. Шляхом фільтрування та видалення розчинника in vacuo одержують залишок. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням 40% розчином етилацетату у гексані з одержанням цільової сполуки у вигляді масла жовтого кольору: 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) 9,98 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,66 (dt, 2H, J=46,8, 5,8Гц), 4,17 (t, 2H, J=6,0Гц), 2,19 (подвійні квінтуплети, 2H, J=26,0, 6,0Гц); MS (APCI): m/e 183,1 (M+1).

Приклад 481

2,2-дифторетилтозилат

Змішати p-толуолсульфонілхлорид (12,9г, 67,4ммоль) у піридині (15мл) при кімнатній температурі і обробити додаванням краплі за краплею за допомогою шприца 2,2-дифторетанолу (5,0г, 60,9ммоль). Перемішувати реакційну суміш у атмосфері азоту впродовж 72год, розподілити між водою (20мл) та дихлорметаном (20мл). Відокремити водну фазу і екстрагувати додатковою кількістю дихлорметану (2×40мл). Об'єднати органічні екстракти і послідовно промити 1N розчином хлористоводневої кислоти (2×50мл), бікарбонатом натрію (2×50мл) та розсоллом (2×50мл). Висушити органічний шар над сульфатом натрію і концентрувати in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді масла жовтуватого кольору: 1H

76451

124

ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): 7,82 (d, 2H, J=9,0Гц), 7,40 (d, 2H, J=9,0Гц), 5,92 (tt, 1H, J=55,0, 0,4Гц), 4,19 (td, 2H, J=12,6, 4,0Гц), 2,48 (s, 3H).

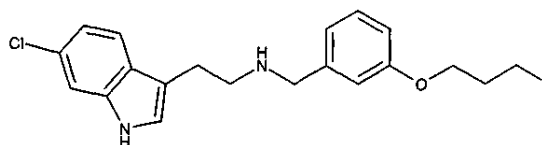
Приклад 482

3-(2,2-дифторетокси)бензальдегід

Цільову сполуку у вигляді масла жовтого кольору одержують за способом Прикладу 480. 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): 9,97 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H, J=8,0, 2,8, 1,2Гц), 6,11 (tt, 1H, J=55,0, 4,0Гц), 4,24 (td, 2H, J=12,6, 4,0Гц).

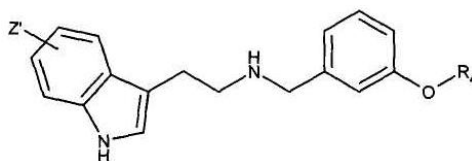
Приклад 483

N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(3-фторпропокси)бензиламін



Змішати 6-хлортриптамін (1,4г, 7,2ммоль), 3-(3-фторпропокси)бензальдегід (1,3г, 7,2ммоль) та молекулярні сита у етанолі (150мл) і нагрівати при температурі 78°C впродовж ночі. Профільтрувати реакційну суміш через шар целіту, обробити одержаний фільтрат борогідридом натрію (817мг, 21,6ммоль) і перемішувати впродовж ночі при кімнатній температурі. Випарити розчинник in vacuo з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням сумішшю (9:1) дихлорметану та 1N розчину аміаку у метанолі з одержанням залишку. Хроматографувати цей залишок на колонці SCX (10г) (промити колодку метанолом, після чого елювати 1N розчином аміаку у метанолі) і концентрувати in vacuo з одержанням масла світло-жовтого кольору. Розчинити масло у метанолі і обробити розчином хлориду амонію у метанолі (112мг, 2,1ммоль). Обробити одержану суміш ультразвуком впродовж 10хв, видалити розчинник in vacuo і змішати одержаний залишок із простим ефіром, що включає декілька крапель ацетонітрилу, з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину з одержанням цільової сполуки у вигляді гідрохлориду: т.пл. 177,8-178,9°C; 1H ЯМР (400МГц, $DMSO-d_6$): 11,15 (br s, 1H), 9,41 (br s, 2H), 7,57 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,39 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,32 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,26 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,01 (dd, 1H, J=8,8, 2,0Гц), 6,97 (dd, 1H, J=8,0, 2,0Гц), 4,60 (dt, 2H, J=47,6, 6,0Гц), 4,13 (br s, 2H), 4,08 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,10 (br s, 4H), 2,11 (подвійні квінтуплети, 2H, J=26,0, 6,0Гц); MS (ES+): m/e 361,3 (M+1); CHN (для $C_{20}H_{22}ClFN_2O \cdot HCl$) обчислено: C 60,46, H 5,83, N 7,05; встановлено: C 60,48, H 5,86, N 7,16.

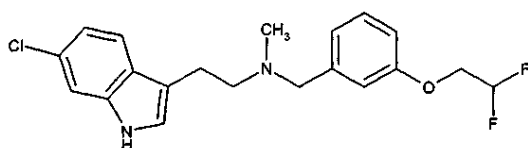
За способом Прикладу 483 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
484	6-фтор	3-фторпропіл	т.пл. 174,8-176,0°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,03 (br s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 7,52 (dd, 1H, J=8,8, 5,2Гц), 7,30 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J=7,8, 2,2Гц), 6,83 (ddd, 1H, J=9,6, 8,8, 2,4Гц), 4,58 (dt, 2H, J=47,2, 5,8Гц), 4,11 (s, 2H), 4,06 (t, 2H, J=6,2Гц), 3,08 (br s, 4H), 2,08 (подвійні квінтуплети, 2H, J=26,0, 6,0Гц); MS (ES+): m/e 345,3 (M+1); CHN (для C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O HCl) обчислено: C 63,07, H 6,09, N 7,36; встановлено: C 62,82, H 6,13, N 7,57
485	6-фтор	2,2-дифторетил	т.пл. 165,0-166,5°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,08 (br s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J=8,7, 5,2Гц), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,18 (d, 1H, J=6,9Гц), 7,12 (dd, 1H, J=10,4, 1,7Гц), 7,04 (dd, 1H, J=8,7, 1,7Гц), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,42 (tt, 1H, J=53,9, 3,5Гц), 4,32 (td, 2H, J=11,3, 3,2Гц), 4,14 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 4H); MS: (ES+): m/e 349,0 (M+1)
486	6-хлор	2,2-дифторетил	т.пл. 131,6-133°C; ¹ H ЯМР(400МГц, DMSO-d ₆): 11,15 (br s, 1H), 9,50 (br s, 2H), 7,57 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,39 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,36 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,32 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,17 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,04 (dd, 1H, J=7,8, 2,2Гц), 7,01 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 6,41 (tt, 1H, J=54,4, 3,4Гц), 4,32 (td, 2H, J=14,8, 3,6Гц), 4,14 (br s, 2H), 3,11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365,3 (M+1); CHN (для C ₁₉ H ₁₉ F ₂ ClN ₂ O·HCl·0,3H ₂ O) обчислено: C 56,11; H 5,11; N 6,89; встановлено: C 56,03; H 4,95; N 7,18
487	6-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 199,8-201,1°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,15 (br s, 1H), 9,35 (br s, 2H), 7,57 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,22 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,10 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 7,00 (dd, 1H, J=8,6, 1,8Гц), 4,85 (t, 2H, J=13,2Гц), 4,13 (s, 2H), 3,10 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 433,0 (M+1); CHN (для C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·0,97HCl) обчислено: C 51,31, H 4,08, N 5,98; встановлено: C 51,61, H 4,07, N 6,00
488	5-ізопропіл	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 168,5-171,0°C; MS (ES+): m/e 441,1 (M+1); CHN (для C ₂₃ H ₂₅ F ₅ N ₂ O·HCl·0,3H ₂ O) обчислено: C 57,28, H 5,56, N 5,81; встановлено: C 57,10, H 5,21, N 6,03
489	5-ізопропіл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 167,0-168,2°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 10,72 (br s, 1H), 7,44 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,34 (br s, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,14 (br s, 1H Гц), 7,06 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,01 (dd, 1H, J=8,4, 1,6Гц), 6,69 (tt, 1H, J=51,6, 5,6Гц), 5,86 (s, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 4H, перекривається з H ₂ O), 3,17-3,05 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, J=6,8Гц); MS (ES+): m/e 422,1 (M+1)

Приклад 490

N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-N-метил-3-(2,2-дифторетокси)бензиламін



Змішати N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2-дифторетокси)бензиламін (276мг, 0,76ммоль) та формальдегід (55,5мкл 38% водного розчину, 0,76ммоль) у дихлоретані (15мл) і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 10хв; після цього впродовж 10хв додати двома порціями триацетоксиборогідрид натрію (321мг, 1,51ммоль). Перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ночі, розбавити метанолом (10мл) і швидко припинити реакцію доданням однієї краплі льодяної оцтової кислоти. Видалити розчинник in vacuo, одержати залишок, повторно розчинити неочищений зали-

шок у метанолі і внести безпосередньо до колонки SCX (10г). Після ретельного промивання колонки метанолом, елювати 2N розчином аміаку у метанолі. Концентрувати in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді масла. Розчинити масло (239мг, 0,64ммоль) у метанолі (20мл) і обробити розчином хлориду амонію (36мг, 0,67ммоль) у метанолі (5мл). Обробити реакційну суміш ультразвуком впродовж 10хв перед видаленням розчинника in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді хлористоводневої солі. Розчинити сіль у 10мл суміші (1:1) ацетонітрилу-води і ліофілізувати впродовж ночі з одержанням пухкої твердої речовини білого кольору. Змішати тверду речовину з діетиловим ефіром (10мл) та ацетонітрилом (2 краплі), профільтрувати і висушити з одержанням цільової сполуки у вигляді хлористоводневої солі: т.пл.: 63,8-65,8°C; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,10 (br s, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,4Гц) 7,36 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04 (br d, 1H, J=7,6Гц), 6,96 (dd, 1H, J=8,6, 1,4Гц), 6,38 (tt, 1H, J=54,4, 3,6Гц), 4,50-4,02 (br m, 2H), 4,30 (td, 2H, J=14,4, 3,2Гц), 3,15 (br s, 4H), 2,68 (br s, 3H);

127

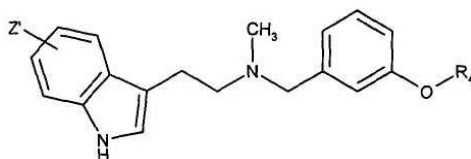
76451

128

MS (ES⁺): m/e 378,9 (M+1).

За способом Прикладу 490 одержали такі

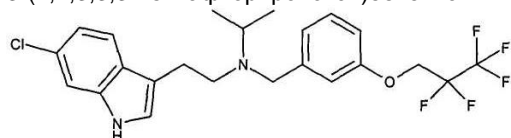
сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
491	6-фтор	2,2-дифторетил	т.пл. 70,8-73,0°C; ¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃): 9,01 (br s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, J=8,8, 5,6Гц), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,77 (td, 1H, J=9,2, 2,0Гц), 6,05 (tt, 1H, J=54,8, 4,0Гц), 4,21 (td, 2H, J=13,0, 4,0Гц), 4,08 (br s, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (APCI): m/e 363,1 (M+1)
492	6-фтор	3-фторпропіл	т.пл. 66,4-69,3°C; ¹ H ЯМР (300МГц, DMSO-d ₆): 11,04 (s, 1H), 11,20-10,70 (br s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J=8,8, 5,5Гц), 7,34 (t, 1H, J=7,9Гц), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, J=2,2Гц), 7,12 (AB _α , 2H, J _{AB} =2,4Гц, ΔJ _{AB} =9,8Гц), 7,00 (br d, 1H, J=8,4Гц), 6,84 (ddd, 1H, J=9,9, 8,8, 2,2Гц), 4,61 (dt, 2H, J=47,2, 5,9Гц), 4,44-4,03 (br m, 2H), 4,08 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,17 (br s, 4H), 2,68 (br s, 3H), 2,11 (подвійні квінтуплети, 2H, J=25,6, 6,1Гц); MS (ES ⁺): m/e 358,9 (M+1)
493	6-хлор	3-фторпропіл	т.пл. 61,4-63,4°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,14 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,40 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,35 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,13 (br d, 1H, J=7,2Гц), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H, J=8,6, 1,8Гц), 4,60 (dt, 2H, J=46,8, 5,8Гц), 4,50-4,15 (br m, 2H), 4,08 (t, 2H, J=6,4Гц), 3,18 (br s, 4H), 2,72 (br s, 3H), 2,11 (подвійні квінтуплети, 2H, J=26,0, 6,4Гц); MS (APCI): m/e 375,1 (M+1)
494	6-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	т.пл. 206,6-207,5°C; ¹ H ЯМР (400МГц, метанол-d ₄): 7,97 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,65 (br d, 1H, J=7,2Гц), 7,58 (br d, 1H, J=8,0Гц), 7,47 (br d, 1H, J=9,2Гц), 5,21 (t, 2H, J=13,0Гц), 4,60 (br s, 2H), 3,61 (br s, 4H), 3,14 (br s, 3H); MS (ES ⁺): m/e 447,1 (M+1); CHN (для C ₂₁ H ₂₀ ClF ₅ N ₂ O·HCl) обчислено: C 52,19; H 4,38; N 5,80; встановлено: C 52,16; H 4,29; N 5,82

Приклад 495

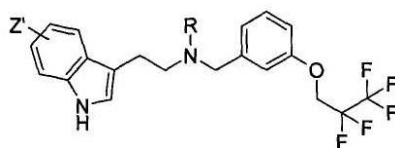
N-(1-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-N-ізопропіл-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламін



Змішати N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламін (254мг, 0,59ммоль) у 20мл суміші (95:5) метанолу-оцтової кислоти, обробити (порціями) ацетоном (441мл, 5,9ммоль), потім ціаноборогідридом натрію (148мг, 2,3ммоль). Перемішувати реакційну суміш при температурі 50°C впродовж ночі; після цього додатково перемішувати впродовж 2 днів при кімнатній температурі. Видалити розчинник in vacuo з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з елюванням 4% розчином метанолу у дихлорметані з одер-

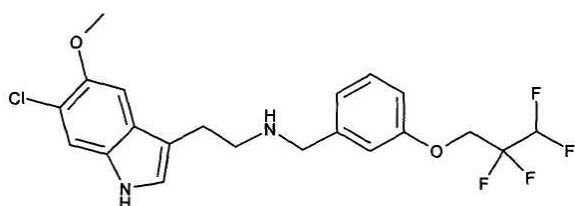
жанням цільової сполуки у вигляді безбарвного масла. Розчинити масло (237мг, 0,49ммоль) у метанолі (15мл) і обробити розчином хлориду амонію (27мг, 0,49ммоль) у метанолі (5мл). Обробити реакційну суміш ультразвуком впродовж 10хв перед концентруванням з одержанням липкої твердої речовини білого кольору. Розчинити липку тверду речовину у 10мл суміші (1:1) ацетонітрилу-води і ліофілізувати з одержанням 241мг (96%) цільової сполуки у вигляді хлористоводневої солі: т.пл.: 77,0-80,2°C; ¹H ЯМР (400МГц, метанол-d₄): 7,31 (br t, 1H, J=7,8Гц), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,16 (br d, 1H, J=8,4Гц), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J=8,0, 2,0Гц), 4,52 (t, 2H, J=12,8Гц), 4,12 (br s, 2H), 3,53 (br s, 1H), 3,11 (br s, 2H), 2,89 (br s, 2H), 1,27 (br s, 6H); MS (APCI): m/e 475,1 (M+1).

За способом Прикладу 495 одержали такі сполуки, виділені у вигляді maleату:



№	Z'	R	Дані
496	6-хлор	пропіл	т.пл. 92,4-94,6°C. мас-спектроскопія (ES ⁺): m/z 475,0 (M+1). Елементний аналіз обчислено для C ₂₃ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O·1,0C ₄ H ₄ O ₄ ·0,5H ₂ O: C, 53,30; H, 4,93; N, 4,57, встановлено: C, 53,00; H, 4,55; N, 4,86
497	6-хлор	етил	т.пл. 101,0-1-104,0°C. Мас-спектроскопія (ES ⁺): m/z 461,0 (M+1)

Приклад 500
N-(2-(6-хлор-5-метокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропоксибензиламін



Змішати розчин 5-метокси-6-хлортриптаміну (0,2ммоль) у дихлорметані (1мл) та розчин 3-(2,2,3,3-тетрапропілфторпропокси)бензальдегіду (0,32ммоль) у дихлорметані (1мл) і перемішувати з обертанням. Через 2год додати концентрований розчин борогідриду натрію (37,83мг, 1,0ммоль) у дихлорметані (1мл). Після перемішування з обертанням впродовж ночі, розбавити реакційну суміш 1мл метанолу і перенести одержаний розчин безпосередньо на колонку SCX (2г). Ретельно промити колонку метанолом, елюювати 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати з одержанням залишку. У разі, якщо за даними тонкошарового хроматографування елюенту виявиться, що реакція не завершилась, розвести залишок дихлорметаном (1мл) і додати другу порцію концентрованого розчину борогід-

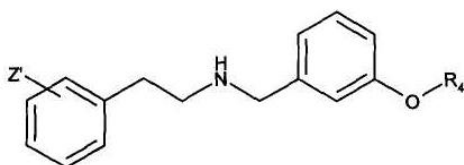
риду натрію (37,83мг, 1,0ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (1мл). Після перемішування з обертанням впродовж 2год, розбавити реакційну суміш 1мл метанолу і перенести одержаний розчин безпосередньо на колонку SCX (2г). Ретельно промити колонку метанолом, елюювати 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати з одержанням залишку. Після цього очистити на колонці SI. Елюювати чистим етилацетатом. Характеристики сполуки визначали за рідиннохроматографічним методом 1 або 2. LCMS (мас-спектрометрія з рідинною хроматографією) R_f 2,749хв при 254нм, 2,800хв при 220нм; m/e 445 ($M+1$).

Загальні методи рідинної хроматографії:

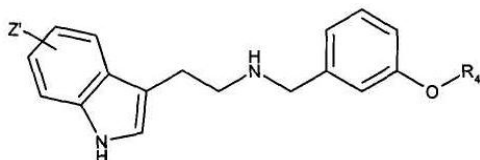
Метод 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Метод 2: (Shimadzu) 10-80 впродовж 9хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, Розчинник В: ацетонітрил 0,08% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 5мкм, 4,6×50.

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 500 і виділили у вигляді основи, якщо не вказано інше:



№	Z'	R ₄	Дані
501	3-CF ₃	2,2,2-трифторетил	Метод 2: Рідинна хроматографія (LC) час утримання (R _f) 3,90хв при 220нм, 3,908хв при 264нм
502	3,5-диметокси	2,2,2-трифторетил	Метод 2: LC R _f 3,620хв при 254нм, 3,62хв при 220нм, m/e 367 ($M+1$)
503	3-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: мас-спектрометрія з рідинною хроматографією (LCMS) R _f 2,800хв при 220нм, m/e 376 ($M+1$)
504	3-CF ₃	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS R _f 2,885хв при 254нм, m/e 410 ($M+1$)
506	3-хлор	2-фторетил	Метод 2: LC R _f 3,420хв при 254нм, 3,42хв при 220нм
507	3-трифторметил	2-фторетил	Метод 2: LC R _f 3,580хв при 254нм, 3,58хв при 220нм
508	3,5-диметокси	2-фторетил	Метод 2: LC R _f 3,212хв при 254нм, 3,22хв при 220нм
509	3-трифторметил	пропіл	Метод 2: LC R _f 3,892хв при 254нм, 3,89хв при 220нм
510	2-хлор	феніл	Метод 1: LCMS R _f 2,479хв при 2854нм, m/e 338 ($M+1$)
511	3-трифторметил	феніл	Метод 1: LCMS R _f 2,969 хв при 254 нм, m/e 372 ($M+1$)

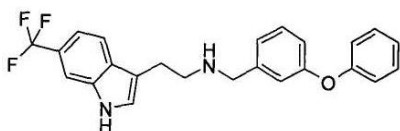


№	Z'	R ₄	Дані
512	5-метокси 6-хлор	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS R _f 2,651хв при 220нм, m/e 413 ($M+1$)
513	6-фтор	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS R _f 2,618хв при 254нм, 2,700хв при 220 м, m/e 367 ($M+1$)
514	4-хлор 5-метокси	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS R _f 2,683хв при 254нм, 2,661хв при 220нм, m/e 399 ($M+1$)
515	5-метокси 6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS R _t 2,749хв при 254нм, 2,800хв при 220нм,

			m/e 445 (M+1)
516	6-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,683хв при 254нм, 2,661хв при 220нм, m/e 399 (M+1)
517	4-хлор 5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,682хв при 254нм, 2,663хв при 220нм, m/e 445 (M+1)
522	5-метокси	2-фторетил	Метод 2: LC Rf 3,19хв при 220нм

Приклад 523

N-(2-(6-трифторметил-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксibenзиламін



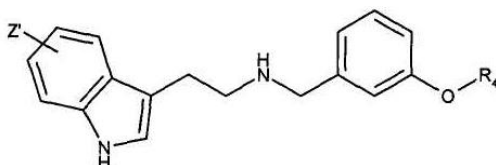
Змішати розчин 5-трифторметилтриптаміну (0,1ммоль) у метанолі (1мл) та розчин 3-феноксibenзальдегіду (0,2ммоль) у метанолі (1мл) і перемішувати з обертанням. Через 3год додати концентрований розчин борогідриду натрію (18мг, 0,5ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (0,5мл). Після перемішування з обертанням впродовж ночі, розбавити реакційну суміш 1мл метанолу і перенести одержаний розчин безпо-

середньо на колонку SCX (2г). Ретельно промити колонку метанолом, елюювати 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати з одержанням залишку. Після цього очистити на колонці SI з елюванням етилацетатом з одержанням необхідної сполуки. Характеристики сполуки визначали за методом 1. LCMS Rf 2,954хв при 254нм, 2,954хв при 220нм, m/e 411 (M+1).

Рідиннохроматографічний метод:

Метод 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

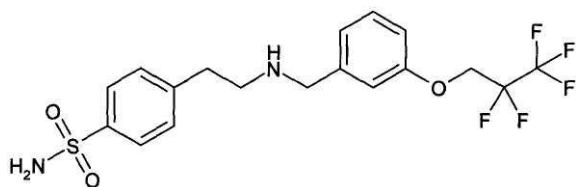
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 523 і виділили у вигляді основи, якщо не вказано інше:



№	Z'	R ₄	Дані
524	6-трифторметил	феніл	Метод 1: LCMS Rf 2,954хв при 254нм, 2,954хв при 220нм, m/e 411 (M+1)
525	6-фтор	феніл	Метод 1: LCMS Rf 2,712хв при 254нм, 2,712хв при 220нм, m/e 361 (M+1)
526	5-метокси 6-хлор	феніл	Метод 1: LCMS Rf 2,757хв при 254нм, 2,757хв при 220нм, m/e 407 (M+1)
527	4-хлор 5-метокси	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,578хв при 254нм, 2,577хв при 220нм, m/e 373 (M+1)
528	6-трифтор метил	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,850хв при 254нм, 2,849хв при 220нм, m/e 377 (M+1)
529	6-фтор	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,576хв при 254нм, 2,576хв при 220нм, m/e 327 (M+1)
530	5-метокси 6-хлор	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,637хв при 220нм, m/e 373 (M+1)

Приклад 531

N-(2-(4-сульфонамідофеніл)етил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропоксибензиламін



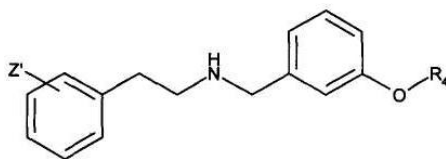
Змішати розчин 4-сульфонамідофенілетиламіну (0,2ммоль) у метанолі (1мл) та розчин 3-(2,2,3,3,3-пентапропілфторпропокси)бензальдегіду (0,32ммоль) у метанолі (1мл) і перемішувати з обертанням. Через 1год додати концентрований розчин борогідриду натрію (18мг, 1,0ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (1мл). Після перемішування з обертанням впродовж ночі розбавити реакційну

суміш 1 мл метанолу і перенести одержаний розчин безпосередньо на колонку SCX (2г). Після ретельного промивання метанолом, елюювати колонку 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати елюент з одержанням залишку. Додаткова очистка на УФ-препаративній системі Gilson забезпечує одержання необхідної сполуки. Характеристики сполуки визначали за методом 1. LCMS Rf 2,345хв при 254нм, 2,347хв при 220нм, m/e 439 (M+1) 461 (M+22).

Рідиннохроматографічний метод:

Метод 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

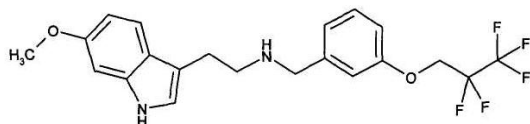
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 531 і виділили у вигляді основи, якщо не вказано інше:



№	Z'	R ₄	Дані
532	2,5-диметокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,816хв при 254нм, 2,815хв при 220нм, m/e 420 (M+1)
533	3,4-диметокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,634хв при 254нм, 2,637хв при 220нм, m/e 420 (M+1)
534	4-сульфонамід	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,155хв при 254нм, 2,156хв при 220нм, m/e 421 (M+1)
535	4-сульфонамід	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 1,816хв при 254нм, 1,818хв при 220нм, m/e 367 (M+1), 389 (M+22)
537	4-сульфонамід	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 1,606хв при 254нм, 1,606хв при 220нм, m/e 375 (M+22)
538	3,4-диметокси	феніл	Метод 1: LCMS Rf 2,511хв при 254нм, 2,511хв при 220нм, m/e 364 (M+1)
539	4-сульфонамід	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 1,782хв при 254нм, 1,782хв при 220нм, m/e 371 (M+1), 393 (M+22)
540	2,5-диметокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,359хв при 254нм, m/e 352 (M+1)
541	3,4-диметокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,085хв при 254нм, 2,070хв при 220нм, m/e 335 (M+1), 352 (M+22)
542	4-сульфонамід	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 1,816хв при 254нм, 1,818хв при 220нм, m/e 367 (M+1), 389 (M+22)
543	2,5-диметокси	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,387хв при 254нм, 2,381хв при 220нм, m/e 348 (M+1)

Приклад 545

N-(2-(6-метокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламін



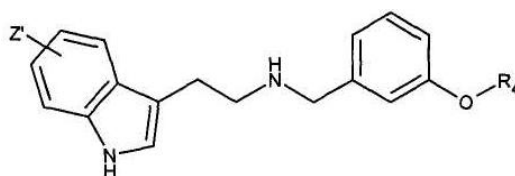
Змішати розчин аміну (0,2ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (1мл) та альдегіду (0,32ммоль) у дихлорметані (1мл) і перемішувати з обертанням. Через 1год додати концентрований розчин борогідриду натрію (18мг, 1,0ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (1мл). Після перемішування з обертанням впродовж ночі, розбавити реакційну суміш 1мл 10% суміші оцтової кислоти/метанолу і перенести одержаний розчин безпосередньо на

колонку SCX (2г). Після ретельного промивання метанолом, елюювати колонку 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати елюент з одержанням залишку, який додатково очищали на УФ-препаративній системі Gilson. Характеристики сполуки визначали за методом 1. LCMS Rf 3,752хв при 254нм, 3,753хв при 220нм, m/e 429 (M+1).

Рідиннохроматографічний метод:

Метод 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрil 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 545:



№	Z'	R ₄	Дані
546	4-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,873хв при 254нм, 3,877хв при 220нм, m/e 433 (M+1)
547	4-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,828хв при 254нм, 3,833хв при 220нм, m/e 429 (M+1)
548	5-метокси 2-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,802хв при 254нм, 3,805хв при 220нм, m/e 433 (M+1)
549	7-метокси	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,800хв при 254нм, 3,806хв при 220нм, m/e 429 (M+1)
550	6-хлор	2,2,3,3,3-	Метод 1: LCMS Rf 3,947хв при 254нм, 3,952хв при 220нм, m/e 433

135

76451

136

		пентафторпропіл	(M+1)
551	4-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,695хв при 254нм, 3,695хв при 220нм, m/e 411 (M+1)
552	5-метокси 2-метил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,654хв при 254нм, 3,654хв при 220нм, m/e 425 (M+1)
553	7-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,659хв при 254нм, 3,661хв при 220нм, m/e 411 (M+1)
554	6-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,821хв при 254нм, 3,821хв при 220нм, m/e 415 (M+1)
555	6-метокси	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,169хв при 254нм, 3,169хв при 220нм, m/e 345 (M+1)
556	4-хлор	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,411хв при 254нм, 3,412хв при 220нм, m/e 347 (M+1)
557	4-метокси	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,303хв при 254нм, 3,304хв при 220нм, m/e 343 (M+1)
558	5-метокси 2-метил	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,236хв при 254нм, 3,236хв при 220нм, m/e 357 (M+1)
559	7-метокси	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,263хв при 254нм, 3,264хв при 220нм, m/e 343 (M+1)
560	6-хлор	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,465хв при 254нм, 3,466хв при 220нм, m/e 347 (M+1)
561	6-метокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,190хв при 254нм, 3,190хв при 220нм
562	6-хлор	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,795хв при 254нм, 3,795хв при 220нм, m/e 377 (M+1)
563	6-фтор	2-фторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,305хв при 254нм, 3,306хв при 220нм, m/e 331 (M+1)
571	4-хлор	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,668хв при 254нм, 3,668хв при 220нм, m/e 343 (M+1)
572	4-метокси	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,581хв при 254нм, 3,582хв при 220нм, m/e 339 (M+1)
573	5-метокси 2-метил	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,524хв при 254нм, 3,524хв при 220нм, m/e 353 (M+1)
574	7-метокси	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,553хв при 254нм, 3,554хв при 220нм, m/e 339 (M+1)
575	6-хлор	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,736хв при 254нм, 3,736хв при 220нм, m/e 343 (M+1)
576	4,6-дифтор 5-метокси	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,830хв при 254нм, 3,832хв при 220нм, m/e 423 (M+1)
577	6-метокси	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,527хв при 254нм, 3,531хв при 220нм, m/e 373 (M+1)
578	4-хлор	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,749хв при 254нм, 3,749хв при 220нм, m/e 377 (M+1)
579	4-метокси	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,657хв при 254нм, 3,658хв при 220нм, m/e 373 (M+1)
580	5-метокси 2-метил	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,609хв при 254нм, 3,609хв при 220нм, m/e 3387 (M+1)
581	7-метокси	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,622хв при 254нм, 3,622хв при 220нм, m/e 373 (M+1)
582	6-хлор	феніл	Метод 1: LCMS Rf 3,795хв при 254нм, 3,795хв при 220нм, m/e 377 (M+1)
583	4,6-дифтор 5-метокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,514хв при 254нм, 3,519хв при 220нм, m/e 411 (M+1)
585	4-хлор	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,418хв при 254нм, 3,419хв при 220нм, m/e 365 (M+1)
586	4-метокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,301хв при 254нм, 3,305хв при нм, m/e 361 (M+1)
587	5-метокси-2-метил	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,269хв при 254нм, 3,269хв при 220нм, m/e 375 (M+1)
588	7-метокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,265хв при 254нм, 3,271хв при 22 нм, m/e 361 (M+1)
589	6-хлор	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,476хв при 254нм, 3,476хв при 220нм, m/e 365 (M+1)
590	6-фтор	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,326хв при 254нм, 3,326хв при 220нм, m/e 349 (M+1)

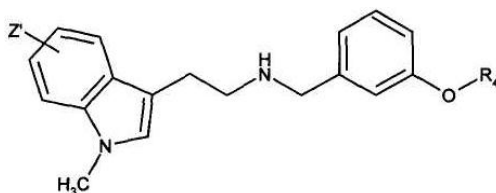
137

76451

138

592	6-метокси	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,170хв при 254нм, 3,176хв при 220нм, m/e 357 (M+1)
593	4-хлор	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,400хв при 254нм, 3,407хв при 220нм, m/e 361 (M+1)
594	4-метокси	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,326хв при 254нм, 3,327хв при 220нм, m/e 357 (M+1)
595	5-метокси 2-метил	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,277хв при 254нм, 3,277хв при 220нм, m/e 371 (M+1)
596	7-метокси	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,290хв при 254нм, 3,291хв при 220нм, m/e 357 (M+1)
597	6-хлор	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,498хв при 254нм, 3,499хв при 220нм, m/e 361 (M+1)
598	6-фтор	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,329хв при 254нм, 3,330хв при 220нм, m/e 345 (M+1)
600	6-метокси	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,288хв при 254нм, 3,228хв при 220нм, m/e 379 (M+1)
601	4-хлор	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,518хв при 254нм, 3,518хв при 220нм, m/e 383 (M+1)
602	4-метокси	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,427хв при 254нм, 3,428хв при 220нм, m/e 379 (M+1)
603	5-метокси 2-метил	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,378хв при 254нм, 3,378хв при 220нм, m/e 393 (M+1)
604	7-метокси	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,234хв при 254нм, 3,255хв при 220нм, m/e 379 (M+1)
605	6-хлор	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,587хв при 254нм, 3,587хв при 220нм, m/e 383 (M+1)

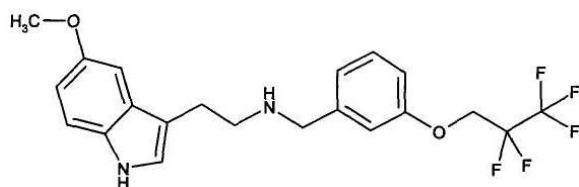
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 545:



№	Z'	R ₄	Дані
606	6-метокси	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,190хв при 254нм, 3,190хв при 220нм
607	4-фтор-5-метокси-6-фтор	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,390хв при 254нм, 3,395хв при 220нм, m/e 401 (M+1)
608	4-фтор 6-фтор 5-метокси	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,442хв при 254нм, 3,453хв при 220нм, m/e 429 (M+1)

Приклад 620

N-(2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)бензиламін



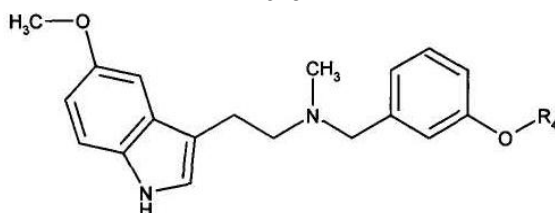
Змішати розчин аміну (0,2ммоль) у дихлорметані (0,5мл) та альдегіду (0,4ммоль) у дихлорметані (1мл) і перемішувати з обертанням. Через 1год додати концентрований розчин борогідриду натрію (82мг, 0,8ммоль) у 1-метил-2-піролідіноні (1мл) і перемішувати з обертанням. Після перемишування з обертанням впродовж ночі, розбави-

ти реакційну суміш 1мл метанолу і перенести безпосередньо на колонку SCX (2г). Після ретельного промивання метанолом, елюювати колонку 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати елюент з одержанням залишку, який додатково очищали на УФ-препаративній системі Gilson. Характеристики сполуки визначали за методом 3. LCMS Rf 4,823хв при 254нм, 4,823хв при 220нм, m/e 443 (M+1).

Рідиннохроматографічний метод:

Метод 3: (Shimadzu QP8000) 5-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

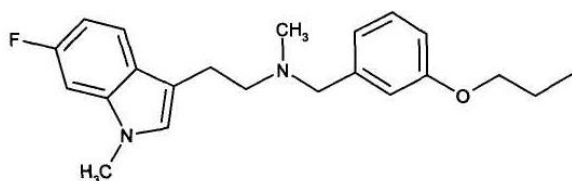
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 620:



№	R ⁴	Дані
622	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Метод 3: LCMS Rf 4,681хв при 254нм, 4,692хв при 220нм, m/e 425 (M+1)
623	2,2,2-трифторетил	Метод 3: LCMS Rf 4,639хв при 254нм, 4,643хв при 220нм, m/e 393 (M+1)

Приклад 624

N-(2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)етил)-N-метил-3-пропоксибензиламін



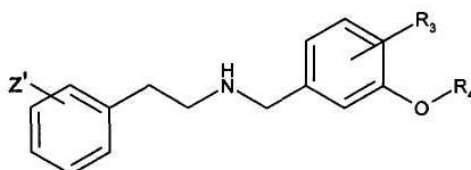
Змішати розчин N-метил-N-(2-(6-фтор-1-метил-1H-індол-3-іл)етиламіну (0,2ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (0,5мл) та 3-пропілоксибензальдегіду (0,32ммоль) у дихлорметані (1мл) і перемішувати з обертанням. Після перемішування з обертанням впродовж ночі, додати концентрований розчин борогідриду натрію (1,0ммоль) у 1-метил-2-піролідиноні (0,5мл) і пе-

ремішувати з обертанням. Після перемішування з обертанням впродовж 3год, розбавити реакційну суміш 1мл 10% суміші оцтової кислоти/метанолу і перенести одержаний розчин безпосередньо на колонку SCX (2г). Після ретельного промивання метанолом, елюювати колонку 2М розчином аміаку-метанолу і концентрувати елюент з одержанням залишку, який додатково очищали на УФ-препаративній системі Gilson.

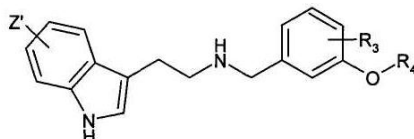
Рідиннохроматографічний метод:

Метод 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 624:



№	Z'	R ₃	R ₄	Дані
625	3-трифторметил 4-фтор	4-CH ₃	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,214хв при 254нм, 3,213хв при 220нм, m/e 371 (M+1)
626	3-трифторметил 4-фтор	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,042хв при 254нм, 3,042хв при 220нм, m/e 410 (M+1)
627	3-трифторметил 4-фтор	H	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,828хв при 254нм, 2,828хв при 220нм, m/e 378 (M+1)
628	3-трифторметил 4-фтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,196хв при 254нм, 3,196хв при 220нм, m/e 446 (M+1)
629	3-трифторметил 4-фтор	H	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,984хв при 254нм, 2,984хв при 220нм, m/e 396 (M+1)
630	3-трифторметил 4-фтор	H	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,855хв при 254нм, 2,855хв при 220нм, m/e 374 (M+1)



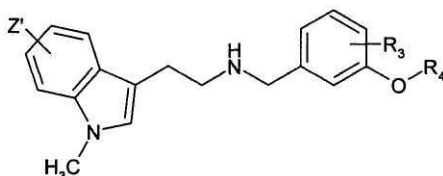
№	Z'	R ₃	R ₄	Дані
632	5-фтор 6-хлор	4-метил	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,141хв при 254нм, 3,140хв при 220нм, m/e 375 (M+1)
633	6-трифторметил	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,065хв при 254нм, 3,066хв при 220нм, m/e 431 (M+1)
634	5-фтор 6-хлор	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,977хв при 254, 2,977хв при 220нм, m/e 415нм (M+1)

141

76451

142

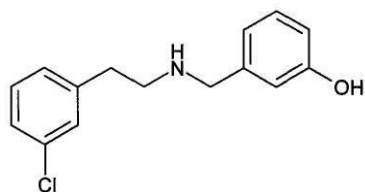
635	5,6-дифтор	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,871хв при 254нм, 2,872хв при 220нм, m/e 399 (M+1)
636	6-трифторметил	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,065хв при 254нм, 3,066хв при 254нм, m/e 431 (M+1)
637	5-фтор 6-хлор	H	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,782хв при 254нм, 2,782хв при 220нм, m/e 383 (M+1)
638	5,6-дифтор	H	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,655хв при 254нм, 2,655хв при 220нм, m/e 367 (M+1)
639	6-трифторметил	H	2,2-дифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,876хв при 254нм, 2,875 хв при 220нм, m/e 399 (M+1)
640	6-трифторметил	H	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,009хв при 254нм, 3,009хв при 220нм, m/e 417 (M+1)
641	5-фтор 6-хлор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,135хв при 254нм, 3,135хв при 220нм, m/e 451 (M+1)
642	5,6-дифтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,027хв при 254нм, 3,027хв при 220нм, m/e 435 (M+1)
643	6-трифторметил	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,202хв при 254нм, 3,202хв при 220нм, m/e 467 (M+1)
645	5,6-дифтор	H	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,982хв при 254нм, 2,982хв при 220нм, m/e 396 (M+1)
646	6-трифторметил	H	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 3,009хв при 254нм, 3,009хв при 220нм, m/e 417 (M+1)
647	5-фтор 6-хлор	H	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,796хв при 254нм, 2,796хв при 220нм, m/e 379 (M+1)
648	5,6-дифтор	H	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,644хв при 254нм, 2,646хв при 220нм, m/e 363 (M+1)
649A	6-трифторметил	H	3-фторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,900хв при 254нм, 2,900хв при 220нм, m/e 395 (M+1)



№	Z'	R ₃	R ₄	Дані
631	6-фтор	4-метил	пропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,152хв при 220нм, m/e 355 (M+1)
633A	6-фтор	H	3,3,3-трифторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 2,949хв при 254нм, 2,953хв при 220нм, m/e 395 (M+1)
640A	6-фтор	H	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Метод 1: LCMS Rf 3,112хв при 254нм, 3,117хв при 220нм, m/e 431 (M+1)
649	6 фтор	H	2,2,2-трифторетил	Метод 1: LCMS Rf 2,895хв при 254нм, 2,898хв при 220нм, m/e 381 (M+1)

Приклад 650

N-2-(3-хлорфеніл)етил-3-гідроксибензиламін



3

мішати 2-(3-хлорфеніл)етиламін (1,866г; 15,28ммоль) та 3-гідроксибензальдегід (1,567г; 10,07ммоль) у 40мл метанолу, перемішувати при кімнатній температурі впродовж 20хв, обробити борогідридом натрію (0,950г; 25,1ммоль) однією порцією. Перемішувати суміш при кімнатній температурі. Через 15год додати воду (10мл) і видалити метанол за допомогою роторного випарника. Додати до цієї суспензії воду (25мл) та

дихлорметан (50мл), відокремити шари і екстрагувати водний шар дихлорметаном (50мл). Промити об'єднані органічні шари насиченим розсолом (3х), висушити над MgSO₄ і концентрувати з одержанням цільової сполуки.

Приклад 650A

N-трет-бутоксикарбоніл-N-2-(3-хлорфеніл)етил-3-гідроксибензиламін

Змішати

N-2-(3-хлорфеніл)етил-3-гідроксибензиламін, дихлорметан (40мл), ди-трет-бутилдикарбонат (1,556г; 7,131ммоль) та триетиламін (1,0мл; 7,2ммоль). Через 18год вилити у воду (50мл), відокремити шари і екстрагувати водний шар дихлорметаном. Промити об'єднані органічні шари водою, висушити над MgSO₄ і концентрувати. Хроматографувати на силікагелі з елюванням 5% розчином етилацетату у гексані з одержанням цільової сполуки.

Приклад 651

N-трет-бутоксикарбоніл-N-2-(3-

143

хлорфеніл)етил-3-пропоксибензиламін

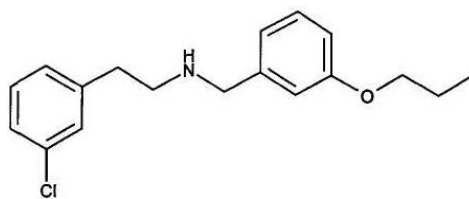
Додати 50% розчин гідроксиду натрію у воді (0,8мл) до розчину N-трет-бутоксикарбоніл-N-2-(3-хлорфеніл)етил-3-гідроксибензиламіну (46,7мг, 0,129ммоль), n-пропілйодиду (0,17г, 1,00ммоль) та тетрабутиламонію броміду (18мг, 0,057ммоль) у толуолі (1мл). Перемішувати суміш при 1200об/хв і нагрівати при температурі 50-54°C. Через 64,5год вилити суміш у 5мл води, відокремити фази і двічі екстрагувати водну фазу дихлорметаном. Об'єднати органічні фази, промити насиченим розчином бікарбонату натрію, потім насиченим розсолом, висушити (MgSO₄) і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з одержанням цільової сполуки: MS (ES⁺): m/e (M+1) 404. Тонкошарова хроматографія. (20% EtOAc у гексані, R_f 0,54).

Приклад 652

N-(2-(3-хлорфеніл)етил)-3-пропоксибензиламін

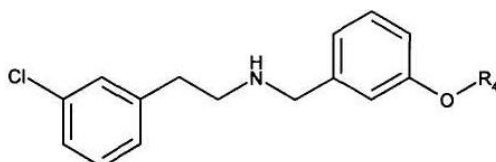
76451

144



Додати метансульфонову кислоту (70мкл) до розчину N-трет-бутоксикарбоніл-N-2-(3-хлорфеніл)етил-3-пропоксибензиламіну у дихлорметані (4мл) і перемішувати одержану суміш впродовж 3год при кімнатній температурі. Додати 10% водний розчин Na₂CO₃ (2мл), відокремити шари і концентрувати органічний шар у потоці азоту з одержанням залишку. Розчинити залишок у 4мл 5% розчину оцтової кислоти у метанолі і пропустити через колонку SCX (1г) з елюванням 1М розчином аміаку у метанолі з одержанням цільової сполуки: MS (ES⁺): m/e (M+1). HPLC (10-90% вода/ацетонітрил понад 7,5хв, T_r=4,490хв).

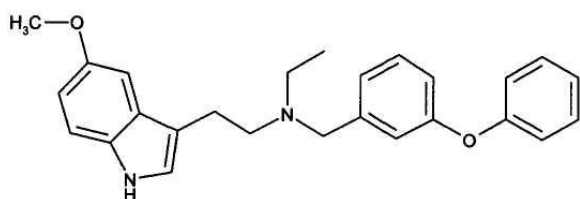
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 651 та Прикладу 652:



№	R ₄	Дані
654	етил	Метод 1: LCMS R _f 4,223хв при 254/220нм; m/e 298,9 (M+1)
655	бутил	Метод 1: LCMS R _f 4,715хв при 254/220нм; m/e 317,9 (M+1)
656	гексил	Метод 1: LCMS R _f 5,137хв при 254/220нм; m/e 345,9 (M+1)
658	аліл	Метод 1: LCMS R _f 4,373хв при 254/220нм; m/e 301,9 (M+1)
660	піридин-2-ілметил	Метод 1: LCMS R _f 3,547хв при 254/220нм; m/e 352,9 (M+1)
661	піридин-3-ілметил	Метод 1: LCMS R _f 3,487хв при 254/220нм; m/e 352,9 (M+1)
662	піридин-4-ілметил	Метод 1: LCMS R _f 3,455хв при 254/220нм; m/e 352,9 (M+1)

Приклад 665

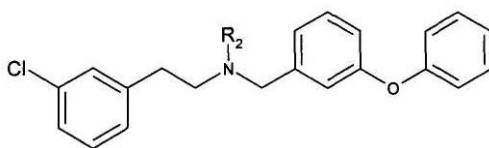
N-(2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)етил)-3-феноксибензиламін



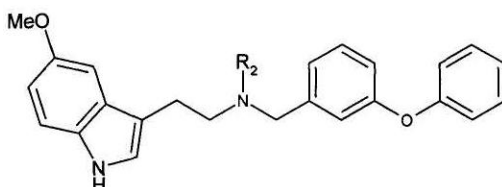
Додати ацетальдегід (0,080мл; 0,77ммоль) до розчину N-(2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)етил)-3-феноксибензиламіну (вільна основа, 55,5мг, 0,149ммоль) у дихлорметані (1мл), потім суспензію триацетоксиборогидриду натрію (64мг;

0,30ммоль) у дихлорметані (1мл). Через 44год швидко припинити реакцію доданням холодного метанолу (0,5мл) і концентрувати у потоці азоту з одержанням залишку. Розчинити залишок у 4мл 5% розчину оцтової кислоти у метанолі і частково очистити шляхом пропускання через колонку SCX (1г) з елюванням 1М розчином аміаку у метанолі з одержанням залишку. Хроматографувати залишок засобами препаративної високоефективної рідинної хроматографії (колонка C-18, швидкість потоку 20мл/хв, 5-90% суміш води/ацетонітрилу впродовж 12хв) з одержанням цільової сполуки: MS (ES⁺): m/e (M+1); HPLC: (10-90% вода/ацетонітрил понад 10хв, T_r=5,25хв).

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 665:



№	R ₂	Дані
666	метил	LC Метод 2: R _f 5,12хв при 254/220нм; m/e 351,9 (M+1)
667	етил	LC Метод 2: R _f 5,25хв при 254/220нм; m/e 365,9 (M+1)



№	R ₂	Дані
668	етил	LC Метод 2: R _f 4,98хв при 254/220нм; m/e 401,09 (M+1)

Приклад 670

3-пропоксибензальдегід

Змішати 3-гідроксибензальдегід (7,50г; 61,4ммоль), п-пропілйодид (17,3г; 102ммоль) і карбонат калію (16,90г; 122ммоль) у 2-бутаноні (100мл) і нагрівати зі зворотним холодильником. Через 17год охолодити суміш до кімнатної температури, злити розчин і концентрувати на роторному випарнику. Розподілити одержаний залишок між діетиловим ефіром (150мл) та водою (150мл), відокремити шари і екстрагувати водний шар діетиловим ефіром (2×100мл). Об'єднати органічні шари і промити водою, 1N розчином NaOH, потім водою, висушити над MgSO₄ і концентрувати з одержанням залишку. Перегнати залишок з одержанням цільової сполуки: температура кипіння: 122-125°C (15мм); тонкошарова хроматографія (10% Et₂O/гексан; R_f 0,35).

Приклад 671

3-(3,3,3-трифторпропокси)бензальдегід

Охолодити суміш толуолсульфонілхлориду (7,43г; 39,0ммоль) та піридину (50мл) до температури 0°C, додати 3,3,3-3,3,3-трифторпропанол (2,23г; 19,5ммоль) і зберігати суміш при температурі 3°C. Через 48год вилити реакційну суміш у 350мл суміші води та льоду і екстрагувати діетиловим ефіром (3×125мл). Об'єднати органічні шари і промити 5N розчином HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, висушити над MgSO₄ і концентрувати з одержанням 3,3,3-трифторпропілтозилату. Одержаний матеріал використали на наступній стадії без очищення.

Змішати 3,3,3-трифторпропілтозилат (4,057г; 15,12ммоль), 3-гідроксибензальдегід (1,85г; 15,12ммоль) та K₂CO₃ (4,15г; 30,0ммоль) у диметилформаміді (80мл) і нагрівати при температурі 100°C. Через 18год охолодити до кімнатної температури, розбавити водою (200мл) і екстрагувати дихлорметаном (2×200мл). Об'єднати органічні екстракти і послідовно промити водою (100мл), 0,1M розчином NaOH (2×100мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл) та насиченим розсоллом (100мл), висушити (MgSO₄) і концентрувати.

рувати. Хроматографувати на силікагелі (0-20% розчин етилацетату у гексані) з одержанням цільового продукту.

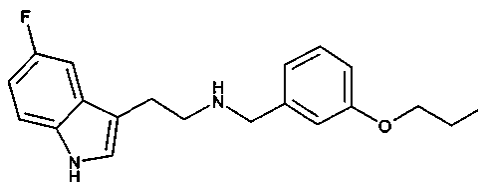
Приклад 672

3-(2-фторетокси)бензальдегід

Змішати 1-бром-2-фторетан (4,575г; 36,0ммоль), 3-гідроксибензальдегід (4,103г; 33,60ммоль) та K₂CO₃ (7,05г; 51,0ммоль) у 2-бутаноні (100мл) і нагрівати зі зворотним холодильником. Через 18год охолодити суміш до температури навколишнього середовища, концентрувати і розподілити між 100мл води та 100мл дихлорметану. Відокремити шари і екстрагувати водний шар дихлорметаном (2×75мл). Об'єднати органічні шари і послідовно промити розсоллом (2×150мл), 1M розчином NaOH (2×100мл), розчином NaHCO₃ (насиченим, 100мл) та розсоллом (150мл), висушити (MgSO₄), концентрувати і хроматографувати на силікагелі (0-25% розчин діетилового ефіру у гексані) з одержанням цільової сполуки.

Приклад 673

N-(2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-пропоксибензиламін



Змішати 3-пропоксибензальдегід (29,6мг; 0,18ммоль) та 5-фтортриптамін (14,2мг; 0,080ммоль) у метанолі (2мл). Додати розчин борогідриду натрію у диглімі (1мл 0,5M розчину; 0,50ммоль) і перемішати. Через 63год при кімнатній температурі концентрувати у потоці азоту. Розчинити залишок у метанолі і внести до 1г колонки SCX, попередньо промитої 5% розчином оцтової кислоти у метанолі. Елюювати продукт із колонки SCX 1M розчином аміаку у метанолі з одержанням цільової сполуки: MS (ES⁺): m/e (M+1); HPLC (10-90% вода/ацетонітрил понад

10хв, Tr=4,08хв.

Загальні методи рідинної хроматографії (LC):

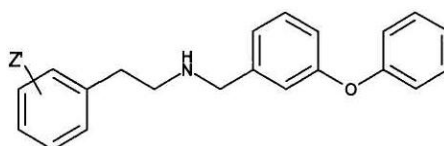
Метод 1: (Високоєфективний рідинний хроматограф Shimadzu класу VP та рідинний хроматограф Micromass Platform із рідиннохроматографічною системою HP1100) 10-90 впродовж 7,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Метод 2: (Високоєфективний рідинний хроматограф Shimadzu класу VP та рідинний хроматограф Micromass Platform із рідиннохроматографічною системою HP1100) 10-90 впродовж 10хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, Розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Метод 3: (Високоєфективний рідинний хроматограф Waters Millennium та рідинний хроматограф Micromass Platform із рідиннохроматографічною системою HP1100) 10-100 впродовж 10хв. Розчинник А: 0,1% трифтороцтова кислота, Розчинник В: ацетонітрил 0,08% трифтороцтова кислота. Колонка: YMC, 5мкм, 2,5×25.

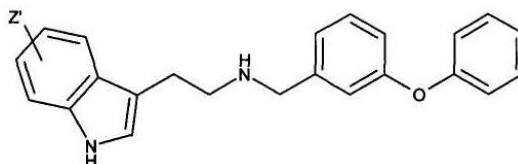
Метод 4: (Рідинний хроматограф Shimadzu QP8000) 10-90 впродовж 4,5хв. Розчинник А: вода 0,1% трифтороцтова кислота, Розчинник В: ацетонітрил 0,1% трифтороцтова кислота. Колонка: C18 Metachem, monochrom 3мкм, 2,5×25.

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:

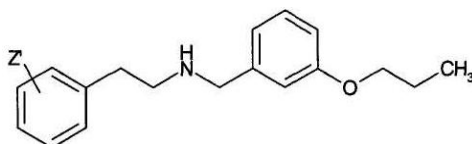


№	Z'	Дані
675	2-фтор	LC Метод 3: Rf 4,18хв при 254/220нм; m/e 322,0 (M+1)
676	3-фтор	LC Метод 3: Rf 4,23хв при 254/220нм; m/e 322,0 (M+1)
677	4-хлор	LC Метод 3: Rf 4,48хв при 254/220нм; m/e 337,9 (M+1)
678	4-гідрокси	LC Метод 3: Rf 3,62хв при 254/220нм; m/e 320,0 (M+1)
679	2-метокси	LC Метод 3: Rf 4,30хв при 254/220нм; m/e 334,0 (M+1)
680	4-бром 3-метокси	LC Метод 3: Rf 4,50хв при 254/220нм; m/e 411,9 (M+1)
681	4-фтор	LC Метод 3: Rf 4,22хв при 254/220нм; m/e 322,0 (M+1)
682	2-хлор	LC Метод 3: Rf 4,36хв при 254/220нм; m/e 338,0 (M+1)
683	4-бром	LC Метод 3: Rf 4,55хв при 254/220нм; m/e 383,91 (M+1)
684	4-метил	LC Метод 3: Rf 4,42хв при 254/220нм; m/e 318,0 (M+1)
685	3-метокси	LC Метод 3: Rf 4,19хв при 254/220нм; m/e 334,0 (M+1)
686	4-метокси	LC Метод 3: Rf 4,15хв при 254/220нм; m/e 334,0 (M+1)
687	2-етокси	LC Метод 3: Rf 4,55хв при 254/220нм; m/e 348,0 (M+1)
688	4-етокси	LC Метод 3: Rf 4,43хв при 254/220нм; m/e 348,0 (M+1)
689	4-фенокси	LC Метод 3: Rf 5,00хв при 254/220нм; m/e 396,0 (M+1)
690	4-сульфонамід	LC Метод 3: Rf 3,46хв при 254/220нм; m/e 383,0 (M+1)
691	3,4-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,74хв при 254/220нм; m/e 372,0 (M+1)
692	2,5-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,74хв при 254/220нм; m/e 372,0 (M+1)
693	2,6-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,51хв при 254/220нм; m/e 372,0 (M+1)
694	2,5-диметокси	LC Метод 3: Rf 4,31хв при 254/220нм; m/e 364,0 (M+1)
695	2,3-диметокси	LC Метод 3: Rf 4,24хв при 254/220нм; m/e 364,0 (M+1)
696	3,5-диметокси	LC Метод 3: Rf 4,26хв при 254/220нм; m/e 364,0 (M+1)
697	3-етокси-4-метокси	LC Метод 3: Rf 4,14хв при 254/220нм; m/e 378,0 (M+1)

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:

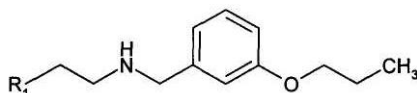


№	Z'	Дані
698	5-метил	LC Метод 4: Rf 2,852хв при 254/220нм; m/e 357 (M+1)
699	5-хлор	LC Метод 4: Rf 2,893хв при 254/220нм; m/e 377 (M+1)



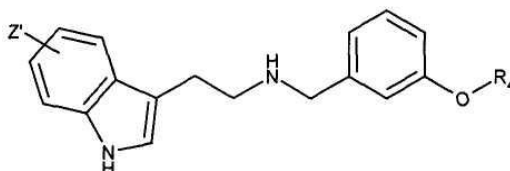
№	Z'	Дані
700	2-фтор	LC Метод 3: Rf 3,90хв при 254/220нм; ш/е 288,0 (M+1)
701	3-фтор	LC Метод 3: Rf 3,95хв при 254/220нм; m/e 288,0 (M+1)
702	4-фтор	LC Метод 3: Rf 3,96хв при 254/220нм; m/e 288,0 (M+1)
703	2-хлор	LC Метод 3: Rf 4,23хв при 254/220нм; m/e 303,9 (M+1)
704	4-хлор	LC Метод 3: Rf 4,12хв при 254/220нм; m/e 303,9 (M+1)
705	4-бром	LC Метод 3: Rf 4,33хв при 254/220нм; m/e 347,9 (M+1)
706	4-метил	LC Метод 3: Rf 4,17хв при 254/220нм; m/e 284,0 (M+1)
707	4-гідрокси	LC Метод 3: Rf 3,26хв при 254/220нм; m/e 286,0 (M+1)
708	2-метокси	LC Метод 3: Rf 4,03хв при 254/220нм; m/e 300,0 (M+1)
709	3-метокси	LC Метод 3: Rf 3,91хв при 254/220нм; m/e 300,0 (M+1)
710	4-метокси	LC Метод 3: Rf 3,91хв при 254/220нм; m/e 300,0 (M+1)
711	3-етокси	LC Метод 3: Rf 4,31хв при 254/220нм; m/e 314,0 (M+1)
712	4-етокси	LC Метод 3: Rf 4,14хв при 254/220нм; m/e 314,0 (M+1)
713	4-фенокси	LC Метод 3: Rf 4,77хв при 254/220нм; m/e 362,0 (M+1)
714	4-сульфонамід	LC Метод 3: Rf 3,06хв при 254/220нм; m/e 349,0 (M+1)
715	3,4-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,52хв при 254/220нм; m/e 337,9 (M+1)
716	2,5-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,51хв при 254/220нм; m/e 337,9 (M+1)
717	2,6-дихлор	LC Метод 3: Rf 4,28хв при 254/220нм; m/e 337,9 (M+1)
718	3,4-диметокси	LC Метод 3: Rf 3,59хв при 254/220нм; m/e 330,0 (M+1)
719	2,5-диметокси	LC Метод 3: Rf 4,04хв при 254/220нм; m/e 330,0 (M+1)
720	2,3-Диметокси	LC Метод 3: Rf 3,96хв при 254/220нм; m/e 330,0 (M+1)
721	3,5-диметокси	LC Метод 3: Rf 3,99хв при 254/220нм; m/e 330,0 (M+1)
722	3-бром 4-метокси	LC Метод 3: Rf 4,22хв при 254/220нм; m/e 379,9 (M+1)
723	4-етокси-3-метокси	LC Метод 3: Rf 3,88хв при 254/220нм; m/e 344,0 (M+1)
724	3-етокси-4-метокси	LC Метод 3: Rf 3,84хв при 254/220нм; m/e 344,0 (M+1)

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:



№	R ₁	Дані
725	піридин-2-іл	LC Метод 3: Rf 2,38хв при 254/220нм; m/e 271,0 (M+1)
726	піридин-3-іл	LC Метод 3: Rf 2,25хв при 254/220нм; m/e 271,0 (M+1)
727	піридин-4-іл	LC Метод 3: Rf 2,21хв при 254/220нм; m/e 271,0 (M+1)
729	7-метил-1H-індол-3-іл	LC Метод 3: Rf 4,19хв при 254/220нм; m/e 323,0 (M+1)
730	6-метокси-1H-індол-3-іл	LC Метод 3: Rf 3,90хв при 254/220нм; m/e 339,0 (M+1)
731	тіофен-3-іл	LC Метод 3: Rf 3,70хв при 254/220нм; m/e 275,9 (M+1)
732	5-метил-1H-індол-3-іл	LC Метод 4: Rf 2,680хв при 254/220нм; m/e 323 (M+1)
733	5-хлор-1H-індол-3-іл	LC Метод 4: Rf 4,019хв при 254/220нм; m/e 344 (M+1)

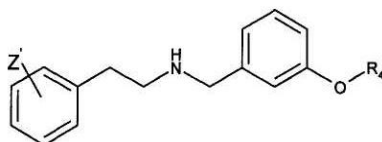
Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:



№	Z'	R ₄	Дані
734	5-метил	2-фторетил	LC Метод 4: Rf 2,381хв при 254/220нм; m/e 327 (M+1)
735	5-фтор	2-фторетил	LC Метод 4: Rf 2,300хв при 254/220нм; m/e 331 (M+1)
736	5-метил	2,2-дифторетил	LC Метод 4: Rf 2,520хв при 254/220нм; m/e 345 (M+1)
737	5-фтор	2,2-дифторетил	LC Метод 4: Rf 2,445хв при 254/220нм; m/e 349 (M+1)
738	5-хлор	2,2-дифторетил	LC Метод 4: Rf 2,598хв при 254/220нм; m/e 365 (M+1)
739	5-фтор	4,4,4-трифторбутил	LC Метод 4: Rf 3,017хв при 254/220нм; m/e 395 (M+1)

740	5-фтор	2,2,2-трифторетил	LC Метод 4: Rf 2,787хв при 254/220нм; m/e 367 (M+1)
741	5-метокси	2,2,2-трифторетил	LC Метод 4: Rf 2,681хв при 254/220нм; m/e 379 (M+1)
742	5-хлор	4,4,4-трифторбутил	LC Метод 4: Rf 3,151хв при 254/220нм; m/e 411 (M+1)
743	5-фтор	3-фторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,475хв при 254/220нм; m/e 345 (M+1)
744	5-метокси	3,3,3-трифторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,889хв при 254/220нм; m/e 393 (M+1)
745	5-хлор	3-фторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,628хв при 254/220нм; m/e 361 (M+1)
746	5-фтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,680хв при 254/220нм; m/e 399 (M+1)
747	5-метил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,756хв при 254/220нм; m/e 397 (M+1)
748	5-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,820хв при 254/220нм; m/e 417 (M+1)
750	5-фтор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,833хв при 254/220нм; m/e 417 (M+1)
751	5-метил	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,908хв при 254/220нм; m/e 415 (M+1)
752	5-хлор	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,784хв при 254/220нм; m/e 433 (M+1)
754	5-метил	3-фторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,457хв при 254/220нм; m/e 341 (M+1)
755	5-метокси	4,4,4-трифторбутил	LC Метод 4: Rf 2,931хв при 254/220нм; m/e 406 (M+1)
756	5-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,795хв при 254/220нм; m/e 411 (M+1)
757	5-хлор	2-фторетил	LC Метод 4: Rf 2,477хв при 254/220нм; m/e 347 (M+1)

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:



№	Z'	R ₄	Дані
758	3-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	LC Метод 4: Rf 2,650хв при 254/220нм; m/e 410 (M+1)
759	3-трифторметил	4,4,4-трифторбутил	LC Метод 4: Rf 2,761хв при 254/220нм; m/e 406 (M+1)

Приклад 760

3-трифторметоксифенетиламін

Змішати нітрометан (1,8г, 30ммоль), етанол (4мл) та 10N розчин NaOH (0,1мл). Додати 3-трифторметоксибензальдегід (5,0г, 28,6ммоль) і перемішати. Через 20год вилити у етилацетат, промити водою, висушити над Na₂SO₄, профільтрувати і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з одержанням

2-нітро-1-(3-трифторетоксифеніл)етанолу: MS (M-1) 250; ¹H ЯМР (CDCl₃) 7,45 (1H, t, J=8,4Гц), 7,36-7,30 (2H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 5,51 (1H, dt, J=8,8 та 4,0Гц), 4,62-4,51 (2H, m).

Змішати 2-нітро-1-(3-трифторетоксифеніл)етанол (6,1г, 24,2ммоль) та метансульфонілхлорид (2,02мл) у дихлорметані (50мл) і охолодити на льодяній бані. Крапля за краплею додати триетиламін (7,28мл) з одночасним підтриманням температури на рівні близько 0°C. Через 2год вилити у етилацетат, промити водою, висушити над Na₂SO₄, профільтрувати і після цього концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок на силікагелі з одержанням

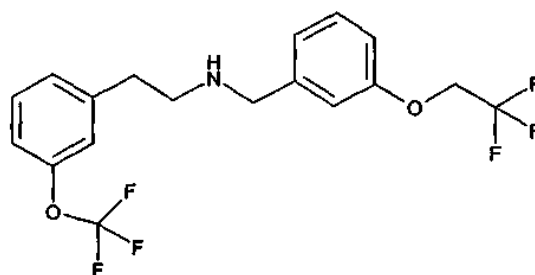
3-(2-нітровініл)-1-трифторетоксибензолу: MS (M⁺) 234; ¹H ЯМР (CDCl₃) 7,97 (1H, d, J=13,6Гц), 7,57 (1H, d, J=13,6Гц), 7,53-7,48 (2H, m), 7,40-7,35 (2H, m).

Змішати 3-(2-нітровініл)-1-трифторетоксибензол (3,0г, 12,88ммоль), метанол (50мл) та концентровану HCl (5мл) і гідрогенізувати при температурі навколишнього середовища під тиском у 50фунт/дюйм² (340кПа) у присутності PtO₂ (0,6г). Через 5год відфільтрувати каталізатор, розбавити фільтрат 1N розчином HCl (50мл) і двічі промити етилацетатом. Відо-

кремити водний шар, нейтралізувати 2N розчином NaOH (100мл), екстрагувати ефіром, просушити над Na₂SO₄, профільтрувати, після чого концентрувати з одержанням цільової сполуки, яка може використовуватись без додаткового очищення. MS (M⁺) 206; ¹H ЯМР (CDCl₃) 7,32 (1H, t, J=7,6Гц), 7,18-7,06 (3H, m), 2,98 (2H, t, J=7,2Гц), 2,77 (2H, t, J=7,2Гц).

Приклад 761

N-(2-(3-трифторметоксифеніл)етил)-3-(2,2,2-трифторетил)бензиламін

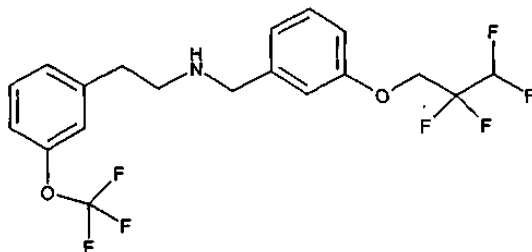


Змішати трифторметоксифенетиламін (400мг, 1,95ммоль), 3-(2-трифторетокси)бензальдегід (596мг, 2,92ммоль) та 4А молекулярне сито (4,0г) у етанолі (30мл) і нагрівати зі зворотним холодильником. Через 4,5год злити і обробити NaBH₄ (221мг, 5,85ммоль). Через 1год випарити і розподілити між 5N розчином NaOH та дихлорметаном. Відокремити органічний шар, висушити над Na₂SO₄, профільтрувати і концентрувати з одержанням залишку. Хроматографувати залишок засобами вискоєфективного рідинного хроматографування з одержанням цільової сполуки. Хлористовод-

нева сіль цільової сполуки дає тверду речовину білого кольору: MS (MH⁺) 394; ¹H (DMSO-d₆) 9,48 (2H, br s), 7,48 (1H, t, J=7,6Гц), 7,40 (1H, t, J=8,0Гц), 7,34 (1H, s), 7,32-7,21 (4H, m), 7,11 (1H, dd, J=8,4 та 2,8Гц), 4,79 (2H, q, J=8,8Гц), 4,15 (2H, s), 3,22-3,12 (2H, m), 3,11-3,04 (2H, m).

Приклад 762

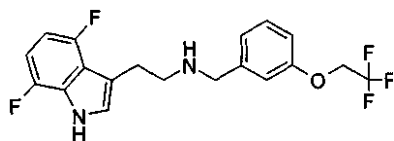
N-(2-(3-трифторметоксифеніл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропіл)бензиламін



Цільову сполуку одержують за способом Прикладу 761. Хлористоводнева сіль цільової сполуки дає тверду речовину білого кольору: MS (MH⁺) 426; ¹H (DMSO-d₆) 9,42 (2H, br s), 7,48 (1H, t, J=7,6Гц), 7,40 (1H, t, J=7,6Гц), 7,32-7,26 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=7,2Гц), 7,11 (1H, dd, J=8,4 та 2,8Гц), 6,70 (1H, tt, J=5,2 та 5,2Гц), 4,62 (2H, t, J=13,6Гц), 4,15 (2H, s), 3,22-3,12 (2H, m), 3,10-3,02 (2H, m).

Приклад 763

N-(2-(4,7-дифтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін

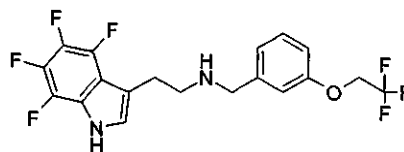


Змішати 2-(4,7-дифтор-1H-індол-3-іл)етиламін (483мг, 2,46ммоль) та етанол (45мл) і перемішати. Через 10хв обробити 3-(2,2,2-трифторетокси)бензальдегідом (502мг, 2,46ммоль) та безводним сульфатом натрію (3,5г), перемішати у атмосфері азоту і нагрівати при температурі 70°C. Через 2год охолодити реакційну суміш, відфільтрувати під вакуумом для видалення сульфату натрію і обробити борогідридом натрію (279мг, 7,38ммоль) у 500мл круглодонній колбі, спорядженій магнітною мішалкою. Витримати розчин із перемішуванням впродовж 2год при кімнатній температурі, після чого обережно обробити трьома краплями льодяної оцтової кислоти для швидкого припинення реакції з надлишком гідриду. Видалити розчинник in vacuo і повторно розчинити неочищений матеріал у метанолі. Очистити на 10г колонці SCX шляхом ретельного промивання метанолом, елювання 2N розчином аміаку у метанолі та концентрувати in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді масла солом'яного кольору. Одержати хлористоводневу сіль шляхом розчинення вільної основи (800мг, 2,08ммоль) у метанолі (15мл) і обробки розчином амонію хлориду (111мг, 2,08ммоль) у метанолі (5мл). Обробити реакційну суміш ультразвуком впродовж 10хв перед концентруванням in vacuo з одержанням твердої речовини білого

кольору. Перекристалізувати з етилацетату з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки: т.пл. 208,5-210,0°C; ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,79 (br s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 7,39 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,32 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,11 (dd, 1H, J=2,6, 8,2Гц), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,77 (q, 2H, J=8,8Гц), 4,16 (s, 4H), 3,12-3,16 (m, 4H); MS (APCI): m/e 385,1 (M+1); CHN (для C₁₉H₁₇F₅N₂O·HCl) обчислено: C 54,23, H 4,31, N 6,66; встановлено: C 54,20, H 4,30, N 6,66.

Приклад 764

N-(2-(4,5,6,7-тетрафтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін



За способом, подібним до способу Прикладу 763, із використанням 2-(4,5,6,7-тетрафтор-1H-індол-3-іл)етиламіну (484мг, 2,08ммоль), етанолу (45мл), 3-(2,2,2-трифторетокси)бензальдегіду (425мг, 2,08ммоль), безводного сульфату натрію (3,5г) та борогідриду натрію (236мг, 6,24ммоль), одержують вільну основу цільової сполуки у вигляді твердої речовини солом'яного кольору. Перекристалізувати з метиленхлориду з одержанням цільової сполуки: т.пл. 107,2-108,2°C, ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,92 (br s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J=2,4, 8,0Гц), 4,68 (q, 2H, J=8,8Гц), 3,70 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J=7,2Гц), 2,75 (t, 2H, J=7,2Гц), MS (ES⁺): m/e 421,1 (M+1), CHN (для C₁₉H₁₅F₇N₂O·1HCl·0,20H₂O) обчислено: C 53,83, H 3,66, N 6,61; встановлено: C 53,75, H 3,33, N 6.

Приклад 765

5-трифторметилтриптамін

Змішати 4-трифторметиланілін (32,2г, 199,8ммоль) та дихлорметан (600мл) у 2л круглодонній колбі у атмосфері азоту і охолодити до температури -70°C. Додати розчин третибутилгіпохлориту (захищений від світла) (22,8г, 210ммоль) у дихлорметані (150мл) і перемішувати загалом впродовж 45хв при температурі приблизно від -65°C до -70°C. Через 35хв додати розчин метиліоацетальдегіддиметилацеталу (30г, 220,2ммоль) у дихлорметані (150мл). Через 45хв при температурі -70°C додати розчин триетиламіну (31,2мл, 22,78г, 225,1ммоль) у дихлорметані (80мл). Довести температуру реакційної суміші до рівня кімнатної. Промити водою і випарити до сухості з одержанням 72г масла.

Розчинити масло у толуолі (600мл) і додати триетиламін (60мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Через 24год випарити розчинник і висушити залишок під вакуумом з одержанням 7г залишку. Змішати залишок, діетиловий ефір (600мл) та 2N розчин HCl (500мл) і перемішувати впродовж 24год при кімнатній температурі. Відокремити водний шар, послідовно промити органічний шар водою та насиченим розчином NaHCO₃, висушити над MgSO₄, профільтрувати і випарити з одержанням залишку. Хроматографу-

вати на силікагелі з елюванням сумішшю циклогексану-етилацетату (8/2, у об'ємному відношенні), об'єднати фракції, що включають очікуваний продукт, випарити з одержанням 33,8г 2-метилтіо-5-трифторметил-1Н-індолу.

Змішати вологий нікель Ренея (330г), 2-метилтіо-5-трифторметил-1Н-індол (33,8г, 146,2ммоль) та абсолютний етанол (850мл) і перемішувати. Через 1,5год профільтрувати реакційну суміш через шар целіту і промити целіт етанолом (500мл). Випарити фільтрат до сухості, додати толуол (20мл), випарити і висушити з одержанням 5-трифторметиліндолу: т.пл.=55-60°C.

Розчинити 5-трифторметиліндол (24г, 130ммоль) у безводному діетиловому ефірі (288мл), охолодити до температури 10°C, крапля за краплею впродовж 10хв додати оксалілхлорид (12мл) (екзотермічна реакція) і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 4год. Додати додаткову кількість оксалілхлориду (3мл) і перемішувати впродовж ночі при кімнатній температурі з одержанням твердої речовини. Зібрати тверду речовину, промити безводним діетиловим ефіром (20мл) і висушити з одержанням 2-(5-трифторметил-1Н-індол-3-іл) -2-оксоацетилхлориду.

Змішати 2-(5-(трифторметил-1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетилхлорид з 1N розчином NH_4OH (700мл) та інтенсивно перемішувати одержану суспензію. Через 3год зібрати 2-(5-(трифторметил-1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетамід.

Додати LiAlH_4 (37,95г, 1,00моль) до тетрагідрофурану (650мл) з охолодженням на льодяній бані. Одержати розчин AlCl_3 (50г, 375ммоль) у тетрагідрофурані (600мл) і крапля за краплею додавати впродовж 45хв до розчину LiAlH_4 при температурі 5-10°C. Додати розчин 2-(5-(трифторметил-1Н-індол-3-іл)-2-оксоацетаміду (21,4г, 83,5ммоль) у тетрагідрофурані (600мл) із підтриманням температури на рівні приблизно 5°C і перемішувати впродовж ночі з нагріванням до температури навколишнього середовища. Охолодити одержану суміш сумішшю води з льодом і обробити 30% розчином NaOH (100мл) з одночасним підтриманням температури на рівні нижче за приблизно 30°C. Після перемішування впродовж приблизно 30хв профільтрувати, промити тетрагідрофураном (2л) і випарити фільтрат з одержанням цільової сполуки. Одержати хлористоводневу сіль шляхом розчинення цільової сполуки у діетиловому ефірі і додання розчину HCl у діетиловому ефірі (до досягнення кислої реакції). Відфільтрувати тверду речовину, промити діетиловим ефіром і висушити під зниженим тиском з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки.

Цільова сполука може додатково очищатись основним екстрагуванням хлористоводневої солі етилацетатом, висушуванням над MgSO_4 , фільтруванням та випарюванням до сухості з подальшим одержанням хлористоводневої солі у діетиловому ефірі.

Приклад 766

3-пропоксibenзальдегід

Змішати 3-гідроксibenзальдегід (790г), K_2CO_3

(1627г) та диметилформамід (8л). Додати 1-йодопропан (1000г), нагрівати до температури 105°C і перемішувати впродовж 4год. Охолодити до температури приблизно 50°C і додати воду (15л), продовжувати охолодження до приблизно кімнатної температури і додати толуол (10л). Відокремити органічний шар і екстрагувати водну фазу толуолом (2×10л), об'єднати органічні фази і промити 1N розчином NaOH (2×5,8л), концентрувати об'єднані органічні шари *in vacuo* з одержанням цільової сполуки.

Приклад 777

N-(2-(5-метокси-1Н-індол-3-іл)етил)-3-пропоксibenзіламін

Змішати 3-пропоксibenзальдегід (14,05г, 0,0856моль) та 5-метокситриптамін (13,64г, 0,0717моль) у 390мл абсолютного EtOH. Додати молекулярні сита (19,2г), і нагрівати одержану суспензію зі зворотним холодильником. Через 4год охолодити до кімнатної температури і 3 порціями додати NaBH_4 (37,32г, 0,2146моль). Перемішувати суміш впродовж 1год при кімнатній температурі, профільтрувати, випарити фільтрат до маси приблизно 100г, додати воду і дихлорметан. Після відокремлення промити водну фазу дихлорметаном, об'єднати органічні шари, висушити над MgSO_4 , профільтрувати, випарити розчинник *in vacuo* з одержанням цільової сполуки.

Змішати цільову сполуку та ізопропанол (250мл) і повільно додати розчин HCl у EtOH (33мл, 2,5N). Нагрівати зі зворотним холодильником і перемішувати впродовж 30хв. Охолодити до кімнатної температури і перемішувати впродовж 2год з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину, промити ізопропанолом і висушити з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки.

Приклад 778

2,2,3,3,3-пентафторпропілтозилат

Змішати 2,2,3,3,3-пентафторпропан-1-ол (9,7мл) та піридин. Охолодити до температури у межах від 0°C до 10°C, порціями додати р-толуолсульфонілхлорид (6,2г) і перемішувати з нагріванням до кімнатної температури. Через 3год при кімнатній температурі вилити реакційну суміш у суміш води з льодом і перемішувати впродовж 30хв з одержанням твердої речовини. Відфільтрувати тверду речовину, промити водою і висушити з одержанням цільової сполуки.

Приклад 779

3,3,3-трифтор-пропілтозилат

Додати 3,3,3-трифторпропан-1-ол (61,8мл) та піридин (224мл). Охолодити до температури у межах від 0°C до 10°C, порціями додати р-толуолсульфонілхлорид (147г). Витримати з нагріванням до кімнатної температури і перемішувати впродовж ночі. Додати 0,5N розчин HCl (1,6л), екстрагувати етилацетатом, об'єднати органічні шари, висушити над MgSO_4 , профільтрувати і випарити з одержанням цільової сполуки.

Приклад 780

6-Фтортриптамін

Впродовж 40хв крапля за краплею додати 422мл льодяної оцтової кислоти до 40% водного розчину диметиламіну (408мл) з одночасним під-

тримуванням температури на рівні нижче ніж приблизно 15°C. Охолодити до температури 0°C. Після перемішування впродовж 20хв при температурі 0°C, повільно додати 37% водний розчин формальдегіду (289мл, 1,3екв.) впродовж приблизно 15хв. Чотирма порціями впродовж приблизно 15хв додати розчин 6-фторіндолу (400г, 2,96моль, 1екв.). Через 30хв розділити реакційну суміш на дві порції. Одну порцію - 1149г (75% від загальної маси) - повільно, впродовж 30хв, додати до 3л 10% розчину NaOH і перемішувати при кімнатній температурі. Через 18год відфільтрувати одержану тверду речовину, тричі промити 200мл води, висушити відсмоктуванням з одержанням вологого 3-(N,N-диметиламінометил)-6-фторіндолу.

Розбавити іншу порцію реакційної суміші (383г, 25% від загальної маси) водним розчином NaOH до pH 12-13 з одержанням твердої речовини. Через 30хв відфільтрувати тверду речовину, промити водою, висушити при температурі 50°C впродовж ночі з одержанням 3-(N,N-диметиламінометил)-6-фторіндолу.

Змішати KCN (50,8г, 0,78моль), 3-(N,N-диметиламінометил)-6-фторіндол (100г, 0,52моль), диметилформамід (400мл) і воду (200мл). Нагрівати зі зворотним холодильником. Виділення газу розпочинається при температурі приблизно 70°C. Продовжувати нагрівання зі зворотним холодильником впродовж 4год. Охолодити реакційну суміш до кімнатної температури, розбавити водою і толуолом і перемішувати впродовж 10хв. Злити органічний шар і послідовно промити насиченим водним розчином бікарбонату натрію та 2М водним розчином хлористоводневої кислоти. Концентрувати органічний шар до сухості з одержанням 2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)ацетонітрилу.

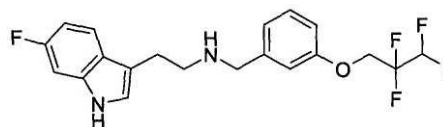
Змішати 2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)ацетонітрил (165г, 0,925моль) і тетрагідрофуран (1,32л). Впродовж приблизно 40хв повільно додати 1М розчин BH_3 (2,042л, 1,832кг, 0,131моль) у тетрагідрофурани. Після завершення додання нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 1год. Після 1год нагрівання зі зворотним холодильником охолодити до кімнатної температури і впродовж приблизно 25хв додати до добре перемішаного 15% водного розчину NaOH (1,9л, 9,5моль). Після завершення додання, повільно і поступово нагріти до температури 50°C. Через 1год нагріти до температури 60°C. Через 30хв нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 1год. Охолодити до кімнатної температури і перемішувати впродовж ночі, злити лужний водний шар і замінити водою. Нагріти до температури 30°C під тиском 200мбар для відгонки тетрагідрофурану, доки не буде видалено приблизно 2,5кг дистилату. Екстрагувати реакційну суміш дихлорметаном. Впродовж 25хв повільно додати до об'єднаних органічних шарів суміш 37% водного розчину HCl (143г) та води (220г) і перемішувати з одержанням твердої речовини. Через 1год відфільтрувати тверду речовину, промити дихлорметаном і висушувати впродовж ночі з одержанням хлористоводневої солі цільової сполуки.

Об'єднати 6-фтортриптаміну гідрохлорид

(100г, 0,437моль), 2% розчин (у масовому відношенні) NaOH (2,5кг) та дихлорметан (1,5л) і перемішати. Через 15хв злити органічний шар, екстрагувати водний шар дихлорметаном, об'єднати органічні шари і концентрувати з одержанням залишку. Змішати залишок та ізопропанол і випарити in vacuo з одержанням цільової сполуки.

Приклад 782

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін



Змішати ізопропанол (500г), 2,2,3,3-тетрафторпропілбензальдегід (116,8г) та 6-фтортриптамін (1,15екв.). Нагрівати зі зворотним холодильником впродовж приблизно 1,5год. Після 30хв нагрівання зі зворотним холодильником перегнати і впродовж 30хв зібрати приблизно 380г дистилату. Охолодити реакційну суміш до температури 50°C і однією порцією додати NaBH_4 (19,71г). Через 1год при температурі 50°C повільно впродовж 15хв додати воду і витримати одержаний розчин з охолодженням до кімнатної температури впродовж ночі. Перегнати ізопропанол під зниженим тиском з одержанням залишку, екстрагувати дихлорметаном, об'єднати органічні шари і обробити 1N водним розчином HCl (650мл) з одержанням твердої речовини. Перемішувати густу суспензію впродовж 2год при температурі 20-25°C. Відфільтрувати тверду речовину, промити дихлорметаном і висушити при температурі 50°C під вакуумом впродовж ночі з одержанням цільової сполуки.

Приклад 783A

3-(2,2,2-трифторетокси)бензальдегід

Змішати 3-гідроксибензальдегід (134,3г), карбонат калію (304,0г), 2,2,2-трифторетил р-толуолсульфонат (293,6г) та диметилформамід (2л). Нагрівати реакційну суміш при температурі 90°C. Через 15год охолодити до кімнатної температури, вилити у суміш води та льоду і екстрагувати дихлорметаном. Об'єднати органічні шари, промити спочатку 1N розчином гідроксиду натрію, потім водою. Висушити органічну фазу над сульфатом магнію, профільтрувати і концентрувати з одержанням залишку. Розчинити залишок у толуолі (200мл). Хроматографувати на силікагелі з послідовним елюванням толуолом та етилацетатом з одержанням залишку. Перегнати залишок під зниженим тиском із використанням колби Кляйзена, спорядженої колонкою Vigreux, з одержанням цільової сполуки: температура кипіння при 0,8мм рт.ст., 84-85°C. Повторно перегнати деякі фракції з використанням колби Кляйзена, спорядженої колонкою Vigreux, потім на адіабатній колонці, заповненій кільцями Рашига, з одержанням цільової сполуки: температура кипіння при 0,9-1,0мм рт.ст., 74-76°C.

Приклад 783B

3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегід

Змішати

3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)тозилат (200г, 0,664моль), 3-гідроксибензальдегід (101,7г, 0,833моль), диметилформамід (1,5л) і порошкоподібний карбонат калію (192г). Нагрівати з перемішуванням при температурі 92°C впродовж приблизно 22год. Охолодити реакційну суміш до температури 40°C, вилити у суміш води з льодом і екстрагувати етилацетатом. Об'єднати органічні фази, промити 1N розчином гідроксиду натрію (1л та 0,5л), потім насиченим розчином гідрокарбонату натрію, висушити над сульфатом магнію, профільтрувати, випарити до сухості з одержанням маслянистого залишку. Перегнати маслянистий залишок під зниженим тиском у колбі Кляйзена з одержанням першої фракції цільової сполуки: температура кипіння 108-110°C при 0,4-0,5мм рт.ст. і другої фракції при температурі 110-111°C при 0,4-0,5мм рт.ст.

Приклад 784

3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегід

Змішати

3-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)тозилат (5,72г, 17,2моль), 3-гідроксибензальдегід (2,44г, 20,0ммоль), диметилформамід (36мл) та порошкоподібний карбонат калію (3,03г) і нагрівати при температурі 110°C впродовж 10г. Охолодити до температури 20°C. Пропустити через шар оксиду алюмінію-90 (57,2г, меш 70-230 (0,210-0,063мм), клас II-III, Brockmann: Merck №1.01097) та елюювати толуолом (120мл). Промити елюювану органічну фазу 1N розчином HCl (36мл), потім водою. Випарити органічний шар під зниженим тиском з одержанням цільової сполуки.

Приклад 785

2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-охо-апетилхлорид

Змішати 5-хлоріндол (20г, 0,13моль) та дибутиловий ефір (230мл), охолодити до температури 5°C і впродовж 15хв повільно додати оксалілхлорид (20,08г, 0,16моль) з одночасним підтриманням температури у межах від 5°C до 10°C. Нагріти до кімнатної температури і перемішувати впродовж 1год з одержанням твердої речовини. Охолодити до температури 5°C і перемішувати впродовж 15хв, відфільтрувати тверду речовину, промити дибутиловим ефіром і висушити під вакуумом з одержанням цільової сполуки.

Приклад 786

(2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-оксоацетамід

Змішати

2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-оксо-

ацетилхлорид (28,9г, 0,12моль) і 1N розчин NH₄OH (720мл) з одержанням суспензії. Через 18год профільтрувати, промити водою і висушити під вакуумом з одержанням цільової сполуки.

Приклад 787

5-хлортриптамін

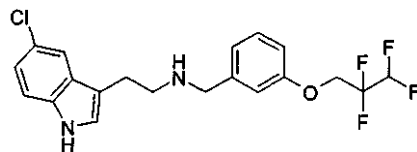
Охолодити суспензію LiAlH₄ (40,97г) у тетрагідрофурані (700мл) до температури 5°C. Впродовж приблизно 30хв додати розчин AlCl₃ (53,9г, 0,40моль) до тетрагідрофурану (645мл) з одночасним підтриманням температури у межах від приблизно 5°C до 10°C. Додати розчин (2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)-2-оксоацетаміду (20г, 0,09моль) у тетрагідрофурані (900мл) з одночасним підтриманням температури у межах від приблизно 5°C до 7,5°C. Після завершення додавання нагріти до кімнатної температури. Переми-

шувати впродовж ночі, потім нагріти до температури 7°C і повільно додати 50% розчин NaOH (342г, 4,28моль). Після перемішування впродовж приблизно 1год додати безводний Na₂SO₄ (30г) і профільтрувати суспензію через шар целіту. Випарити фільтрат до сухості з одержанням масла. Змішати фільтрат та Et₂O (500мл) і додати 4,5N розчин Et₂O/HCl (15мл) при кімнатній температурі з одержанням твердої речовини. Перемішувати суспензію при кімнатній температурі впродовж 1год, профільтрувати і промити 50мл Et₂O, висушити під вакуумом при температурі 50°C з одержанням гідрохлориду цільової сполуки.

Додати 5-хлортриптаміну гідрохлорид (15г, 0,06моль), воду (150мл), 1N розчин NaOH (75мл) та дихлорметан (350мл). Перемішувати суміш при кімнатній температурі впродовж 30хв і відокремити фази. Промити водну фазу дихлорметаном, об'єднати органічні фази, висушити над MgSO₄, профільтрувати і випарити до сухості під вакуумом з одержанням цільової сполуки.

Приклад 789

N-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)бензиламін



Змішати 5-хлортриптамін (12,1г, 0,0621моль) та 3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегід (17,6г, 0,0621моль) у EtOH (340мл). Додати молекулярні сита і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 4год. Охолодити суміш до кімнатної температури і 3 порціями додати NaBH₄ (7г, 0,1876моль). Перемішувати впродовж 1год при кімнатній температурі. Відфільтрувати тверду речовину і випарити фільтрат до маси приблизно 90г, додати воду і екстрагувати дихлорметаном. Висушити об'єднані органічні шари над MgSO₄, профільтрувати і видалити розчинник під зниженим тиском з одержанням цільової сполуки.

Змішати цільову сполуку (27,6г) та ізопропанол (300мл). Додати розчин щавлевої кислоти (6г) у ізопропанолі (60мл) з одержанням суспензії. Нагрівати суспензію зі зворотним холодильником і перемішувати впродовж 30хв, потім охолодити до кімнатної температури. Перемішувати впродовж 1год при кімнатній температурі. Відфільтрувати тверду речовину, промити ізопропанолом і висушити під вакуумом з одержанням оксалату цільової сполуки.

Приклад 790

L-тарtrat N-2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну

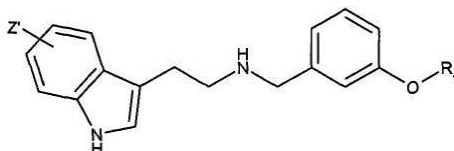
Змішати оксалат N-2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну і дихлорметан (700мл) і додати 1N розчин NaOH (150мл), воду (450мл) та MeOH (190мл). Перемішувати реакційну суміш впродовж 1год при кімнатній температурі. Відокремити шари. Додати воду (200мл) до водної фази і екстрагувати дихлорметаном, об'єднати органічні шари, висушити над MgSO₄,

профільтрувати і випарити під вакуумом з одержанням 19,4г N-2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну.

Змішати N-2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін (19,4г) у ізопропанолі (125мл) і нагріти до розчинення. Додати розчин L-винної кислоти (7,02г) у ізопропанолі (70мл). Додати затравочні кристали і пе-

ремішувати з одержанням твердої речовини. Через 2,5год відфільтрувати тверду речовину, промити ізопропанолом і висушити під вакуумом при температурі 45°C з одержанням цільової сполуки.

За способом Прикладу 221 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
791	6-бром	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 162-164°C. Аналіз для C ₂₄ H ₂₃ BrF ₄ N ₂ O ₅ : обчислено: С, 50,10; Н, 4,03; N, 4,87; встановлено: С, 50,24; Н, 4,02; N, 4,87
792	6-бром	2,2,2-трифторетил	т.пл. 168-171°C. Аналіз для C ₂₃ H ₂₂ BrF ₃ N ₂ O ₅ : обчислено: С, 50,84; Н, 4,08; N, 5,16; встановлено: С, 51,02; Н, 4,13; N, 5,21
793	6-метансульфоніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 233-235°C. MS (ACPI): m/e 459.1 (M+1). Аналіз для C ₂₁ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: обчислено: С, 50,96; Н, 4,68; N, 5,66; встановлено: С, 50,87; Н, 4,65; N, 5,64, (виділено як гідрохлорид)
794	6-метансульфоніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 234-236°C. MS (ACPI): m/e 427.0 (M+1). Аналіз для C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: обчислено: С, 51,89; Н, 4,79; N, 6,05; встановлено: С, 51,84; Н, 4,79; N, 6,10, (виділено як гідрохлорид)
795	6-бензолсульфоніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 213-215°C. MS (ACPI): m/e 521,0 (M+1). Аналіз для C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: обчислено: С, 56,07; Н, 4,52; N, 5,03; встановлено: С, 55,81; Н, 4,66; N, 4,96, (виділено як гідрохлорид)
796	6-бензолсульфоніл	2,2,2-трифторетил	т.пл. 231-233,5°C. MS (ACPI): m/e 489,0 (M+1). Аналіз для C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: обчислено: С, 57,20; Н, 4,61; N, 5,34; встановлено: С, 56,98; Н, 4,63; N, 5,21, (виділено як гідрохлорид)

Приклад 799

6-метансульфоніл-1H-індол

Розчинити 6-метансульфоніліндол-1-ол (5,0г, 23,7ммоль) у триетилфосфіті (35мл) і нагрівати при температурі 160°C впродовж 5год. Охолодити розчин до температури навколишнього середовища і розбавити діетиловим ефіром. Промити ефірний розчин розсолем і водою з подальшим висушуванням (сульфат натрію) та відновленням з одержанням залишку. Кристалізувати залишок із теплового етилацетату з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвних гексаедрів: т.пл. 149-152°C. MS (ACPI): m/e 196,0 (M+1). Аналіз для C₉H₉NO₂S: обчислено: С, 55,37; Н, 4,65; N, 7,17; встановлено: С, 55,14; Н, 4,71; N, 7,20.

Приклад 800

6-бензолсульфоніл-1H-індол

Розчинити 6-броміндол (6,0г, 30,6ммоль) у тетрагідрофурані (100мл) і охолодити суміш до температури -10°C. Повільно додати 60% розчин NaN у мінеральному маслі (3,67г). Через 1год повільно додати триізопропілсилілтрифторметансульфонат (9,9мл, 36,7ммоль), видалити охолоджувальну баню і перемішувати впродовж 24год. Швидко охолодити надлишок NaN льодом і видалити тетрагідрофуран під вакуумом. Розбавити залишок водою і екстрагувати дихлорметаном. Змішати, промити (розеол), висушити (сульфат натрію) і концентрувати екстракти з одержанням залишку. Очистити залишок на силікагелі з застосуванням 60% суміші гексану/дихлорметану з одержанням масла жовтого кольору.

Охолодити розчин 6-бром-1-

триізопропілсиланіл-1H-індолу (5,5г, 15,7ммоль) у 100мл безводного тетрагідрофурану до температури -78°C у атмосфері азоту і обробити 1,7М розчином трет-бутиллітію (20,5мл, 34,5ммоль) з одночасним підтриманням температури на рівні -78°C. Після завершення повільно додати фенілсульфонілфторид (2,1мл, 17,3ммоль) і перемішувати впродовж 30хв при температурі -78°C. Нагріти суміш до температури навколишнього середовища і перемішувати впродовж 1год. Швидко охолодити надлишок трет-бутиллітію льодом і розбавити суміш водою з подальшим екстрагуванням етилацетатом. Змішати, промити (розеол), висушити (сульфат натрію) і концентрувати екстракти з одержанням залишку. Очистити залишок на силікагелі із застосуванням 50% суміші гексану/дихлорметану з одержанням продукту у вигляді твердої речовини білого кольору.

Розчинити одержану тверду речовину білого кольору у тетрагідрофурані (50мл) і обробити розчин 1М розчином тетрабутиламонію фториду (18,1мл) та 1М розчином борної кислоти (18,1мл). Після перемішування впродовж 1,5год при температурі навколишнього середовища, розвести суміш водою та екстрагувати етилацетатом. Змішати, промити (розеол), висушити (сульфат натрію) і концентрувати екстракти з одержанням залишку. Очистити залишок на силікагелі із застосуванням 1% суміші метанолу/дихлорметану з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 141-144°C. MS (ACPI): m/e 258,0 (M+1). Аналіз для C₁₄H₁₁NO₂S: обчислено: С, 65,35; Н, 4,31; N, 5,44; встановле-

163

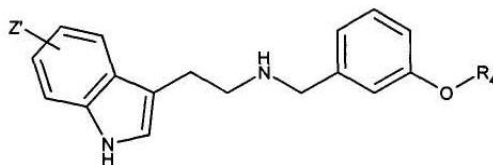
76451

164

но: С, 64,99; Н, 4,31; N, 5,39.

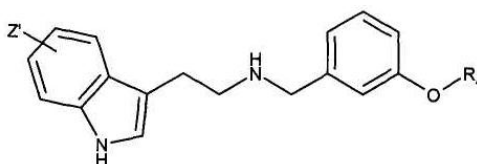
За способом Прикладу 440 одержали такі

сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
802	7-хлор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 415 (M+1); ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ -гідрохлорид) 11,3 (bs, 1H), 9,4 (bs, 2H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,45-7,3 (m, 3H), 7,25-6,95 (m, 4H), 6,9-6,5 (m, 1H), 4,7-4,5 (m, 2H), 4,2 (bs, 2H), 3,25 (bs, 4H)
803	6-метокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	¹ H ЯМР (CDCl ₃ -вільна основа) 7,99 (bs, 1H), 7,47-7,44 (d, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 6,19-5,90 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 2,95 (s, 4H), N-H не виявлено

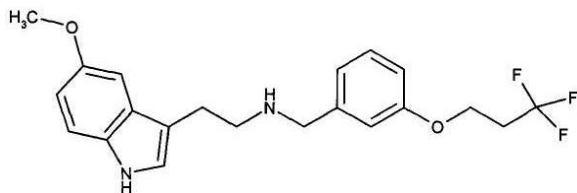
За способом Прикладу 270 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:



809	5-(4-фторфеніл)	феніл	ISMS 437 (M+1); C ₂₉ H ₂₆ FCI·N ₂ O·0,2H ₂ O: обчислено: С, 73,08; Н, 5,58; N, 5,88; встановлено: С, 72,99; Н, 5,38; N, 5,83
-----	-----------------	-------	--

Приклад 811

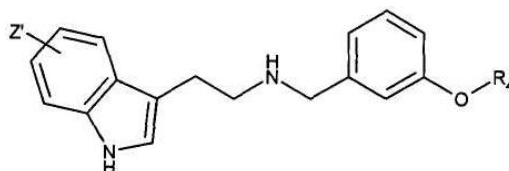
N-(2-(5-метокси-1H-індол-3-іл)-етил)-(3-(3,3,3-трифторпропокси)бензил)амін



Змішати 350мг (1,8ммоль) 5-метокситриптамін, 401мг 3-трифторпропоксибензальдегід (1,8ммоль) та 4г 4А молекулярних сит у 35мл EtOH і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж ночі. Злити рідину до окремої колби і обробити 209мг (5,5ммоль) NaBH₄. Перемішувати реакційну суміш при температурі навколишнього середовища впродовж 1год. Концентрувати під вакуумом і

розподілити між 50мл 1N розчину NaOH та 25мл дихлорметану. Екстрагувати водний шар 25мл дихлорметану, об'єднати органічні шари і концентрувати до сухості. Очистити одержане масло засобами радіального хроматографування (SiO₂; 1% розчин MeOH у CHCl₃, змішаний із концентрованим розчином NH₄OH) з одержанням 705мг (1,8ммоль; 100%) необхідної сполуки у вигляді масла. Перетворення на хлористоводневу сіль здійснюють перемішуванням розчину сполуки у 50мл тетрагідрофурану/EtOH (50/50) з 1г полівінілпіридину гідрохлориду впродовж ночі, фільтруванням і концентруванням з одержанням твердої речовини. Перекристалізувати продукт з EtOAc: аналіз для C₂₁H₂₃F₃N₂O₂·HCl: обчислено: С, 58,81; Н, 5,64; N, 6,53; встановлено: С, 58,42; Н, 5,44; N, 6,51; ISMS 393 (M+1).

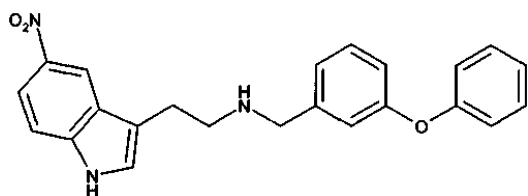
За способом Прикладу 811 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
812	5-фтор	3,3,3-трифторпропіл	Аналіз для C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O·HCl: обчислено: С, 57,63; Н, 5,08; N, 6,72; встановлено: С, 57,49; Н, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)
814	5-бром	феніл	Аналіз для C ₂₃ H ₂₁ BrN ₂ O·HCl·0,5H ₂ O: обчислено: С, 59,18; Н, 4,97; N, 6,00; встановлено: С, 59,18; Н, 4,80; N, 5,92 ISMS 422 (M+1)
815	5-бром	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для C ₂₀ H ₁₉ BrF ₄ N ₂ O·HCl: обчислено: С, 48,46; Н, 4,07; N, 5,65; встановлено: С, 48,39; Н, 3,95; N, 5,55; ISMS 459 (M+)

816	5-бром	2,2,3,3,3-пентафторпропіл	Аналіз для $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl$: обчислено: C, 46,76; H, 3,73; N, 5,45; встановлено: C, 46,47; H, 3,67; N, 5,46; ISMS 478 (M+1)
817	5-SO ₂ CH ₃	феніл	Аналіз для $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O \cdot 0,4C_7H_8$: обчислено: C, 64,01; H, 5,85; N, 5,57; встановлено: C, 64,09; H, 5,64; N, 5,48 ISMS 421 (M+1)
818	5-ціан	феніл	Аналіз для $C_{24}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: обчислено: C, 70,42; H, 5,57; N, 10,27; встановлено: C, 70,55; H, 5,41; N, 10,25 ISMS 368 (M+1)
819	метиловий складний ефір 5-карбонової кислоти	феніл	Аналіз для $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: обчислено: C, 68,04; H, 5,62; N, 6,35; встановлено: C, 68,06; H, 5,64; N, 6,43 ISMS 401 (M+1)
820	метиловий складний ефір 5-карбонової кислоти	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$: обчислено: C, 56,72; H, 5,03; N, 6,30; встановлено: C, 56,46; H, 4,77; N, 6,04 ISMS 407 (M+1)
821	амід 5-карбонової кислоти	феніл	ISMS 385 (M+); аналіз для $C_{24}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,9H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: обчислено: C, 66,32; H, 5,99; N, 9,39; встановлено: C, 66,07; H, 5,68; N, 9,01; ¹ H ЯМР (вільна основа CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,10-6,94 (m, 6H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,2 (bs, 1H), 5,8 (bs, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 4H), 1,7 (bs, 1H)

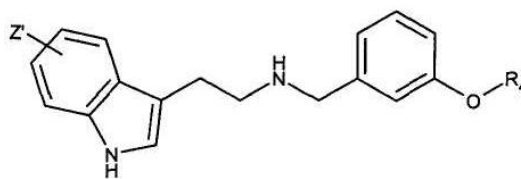
Приклад 825
N-2-(5-нітро-1H-індол-3-іл)-етил)-3-феноксипензиламін



Змішати 5-нітротриптамін (500мг, 2,4ммоль), 3-феноксипензальдегід (480мг, 2,4ммоль) та 4г 4А молекулярних сит у 30мл EtOH і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж ночі. Злити рідину до окремої колби і обробити NaBH₄ (280мг, 7,2ммоль) при температурі навколишнього середовища. Через 1год концентрувати під вакуумом і

розподілити залишок між 25мл 1N розчину NaOH та 25мл дихлорметану. Екстрагувати водний шар 25мл дихлорметану, висушити об'єднані органічні шари над MgSO₄ і концентрувати до сухості. Очистити одержане масло засобами радіального хроматографування (SiO₂; 2% розчин MeOH у CHCl₃) з одержанням необхідної сполуки у вигляді масла. Перетворити на хлористоводневу сіль шляхом обробки розчину сполуки 10мл EtOH з 0,25мл 5N розчину HCl та 40мл толуолу, після чого концентрувати з одержанням твердої речовини. Аналіз для $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,2 EtOH$: обчислено: C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; встановлено: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75; ISMS 388 (M+1).

За способом Прикладу 825 одержали такі сполуки, виділені у вигляді гідрохлориду, за включенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
826	5-бутокси	феніл	Аналіз для $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$: обчислено: C, 70,77; H, 7,00; N, 6,11; встановлено: C, 70,87; H, 6,84; N, 6,14; ISMS 415 (M+1)
827	5-бензамід	феніл	Аналіз для $C_{30}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$: обчислено: C, 71,83; H, 5,71; N, 8,38; встановлено: C, 71,63; H, 5,35; N, 8,09; ISMS 462 (M+1)
828	5-бензамід	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{26}H_{24}F_3N_3O_2 \cdot HCl$: обчислено: C, 61,97; H, 5,00; N, 8,33; встановлено: C, 61,78; H, 5,16; N, 7,97; ISMS 468 (M+1)
829	5-бензамід	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{27}H_{25}F_4N_3O_2 \cdot HCl$: обчислено: C, 60,51; H, 4,89; N, 7,84; встановлено: C, 60,47; H, 4,95; N, 7,49; ISMS 500 (M+1)
830	5-метансульфонамід	феніл	Аналіз для $C_{24}H_{25}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5C_7H_8$: обчислено: C, 63,53; H, 5,86; N, 8,08; встановлено: C, 63,57; H, 5,77; N, 7,81; ISMS 436 (M+1)
831	5-метансульфонамід	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{20}H_{22}F_3N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1H_2O \cdot 0,5C_7H_8$: обчислено: C, 53,68; H, 5,21; N, 7,99; встановлено: C, 53,48; H, 5,19; N, 7,72; ISMS 442 (M+1)
832	5-метансульфонамід	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{21}H_{23}F_4N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1EtOH \cdot 0,8C_7H_8$: обчислено: C, 54,72; H, 5,31; N, 7,14; встановлено: C, 54,63; H, 5,25; N, 6,99; ISMS 474 (M+1)

833	5-ізопропокси	феніл	Аналіз для $C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot 1,1HCl \cdot 0,1H_2O$: обчислено: С, 70,58; Н, 6,68; N, 6,33; встановлено: С, 70,37; Н, 6,31; N, 6,35; ISMS 401 (M+1)
834	5-ізопропокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: обчислено: С, 58,94; Н, 5,98; N, 6,25; встановлено: С, 59,08; Н, 5,78; N, 6,25; ISMS 407 (M+1)
835	5-ізопропокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{23}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,3H_2O$: обчислено: С, 57,51; Н, 5,79; N, 5,83; встановлено: С, 57,66; Н, 5,55; N, 5,80; ISMS 439 (M+1)
836	5-етокси	феніл	Аналіз для $C_{25}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O$: обчислено: С, 70,39; Н, 6,47; N, 6,57; встановлено: С, 70,40; Н, 6,32; N, 6,68; ISMS 387 (M+1)
837	5-етокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 58,81; Н, 5,64; N, 6,53; встановлено: С, 58,61; Н, 5,61; N, 6,52; ISMS 393 (M+1)
838	5-етокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{22}H_{24}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 57,33; Н, 5,47; N, 6,08; встановлено: С, 57,01; Н, 5,35; N, 6,03; ISMS 425 (M+1)
839	2,2,2-трифторетокси	феніл	Аналіз для $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 62,96; Н, 5,07; N, 5,87; встановлено: С, 62,76; Н, 4,93; N, 5,88; ISMS 441 (M+1)
840	2,2,2-трифторетокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{21}H_{20}F_6N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 52,24; Н, 4,38; N, 5,80; встановлено: С, 52,21; Н, 4,28; N, 6,18; ISMS 447 (M+1)
841	2,2,2-трифторетокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{22}H_{21}F_7N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: обчислено: С, 52,35; Н, 4,51; N, 5,22; встановлено: С, 52,15; Н, 4,30; N, 5,58; ISMS 479 (M+1)
842	5-бутилокси	піридин-2-іл	Аналіз для $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5EtOH \cdot 0,3C_7H_8$: обчислено: С, 64,83; Н, 6,81; N, 7,79; встановлено: С, 64,99; Н, 6,48; N, 7,47; ISMS 416 (M+1)
843	5-ізопропіл	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{22}H_{25}F_3N_2O \cdot HCl$: обчислено: С, 61,90; Н, 6,14; N, 6,56; встановлено: С, 61,72; Н, 6,14; N, 6,42; ISMS 391 (M+1)
844	5-ізопропіл	феніл	Аналіз для $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$: обчислено: С, 74,18; Н, 6,94; N, 6,65; встановлено: С, 73,82; Н, 6,79; N, 6,65; ISMS 385 (M+1)
845	5-бензолсульфоніл	феніл	Аналіз для $C_{29}H_{26}N_2O_2S \cdot 2HCl$: обчислено: С, 67,11; Н, 5,24; N, 5,40; встановлено: С, 67,46; Н, 5,37; N, 5,09; ISMS 483 (M+1)
846	5-бензолсульфоніл	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{26}H_{24}F_4N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,3EtOH \cdot 0,2C_7H_8$: обчислено: С, 57,07; Н, 4,86; N, 4,75; встановлено: С, 56,95; Н, 4,68; N, 4,77; ISMS 521 (M+1)
847	5-бензолсульфоніл	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6H_2O$: обчислено: С, 56,04; Н, 4,74; N, 5,23; встановлено: С, 56,05; Н, 4,71; N, 5,12; ISMS 489 (M+1)
848	етилловий складний ефір 5-карбонової кислоти	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3 \cdot HCl$: обчислено: С, 57,84; Н, 5,30; N, 6,13; встановлено: С, 57,85; Н, 5,17; N, 6,09; ISMS 421 (M+1)
849	пропіламід 5-карбонової кислоти	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: обчислено: С, 56,84; Н, 5,79; N, 8,05; встановлено: С, 56,65; Н, 5,63; N, 7,71; ISMS 466 (M+1)
850	пропіламід 5-карбонової кислоти	феніл	Аналіз для $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: обчислено: С, 69,66; Н, 6,67; N, 8,58; встановлено: С, 69,75; Н, 6,57; N, 8,38; ISMS 428 (M+1)
851	пропіламід 5-карбонової кислоти	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,8H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: обчислено: С, 57,67; Н, 6,00; N, 8,51; встановлено: С, 57,55; Н, 5,77; N, 8,43; ISMS 434 (M+1)
852	бутиламід 5-карбонової кислоти	феніл	Аналіз для $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,7H_2O$: обчислено: С, 68,54; Н, 6,86; N, 8,56; встановлено: С, 68,41; Н, 6,60; N, 8,37; ISMS 442 (M+1)
853	бутиламід 5-карбонової кислоти	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{25}H_{29}F_4N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: обчислено: С, 56,23; Н, 6,04; N, 7,87; встановлено: С, 56,23; Н, 5,79; N, 7,84; ISMS 480 (M+1)
854	Н	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: обчислено: С, 56,41; Н, 5,21; N, 6,58; встановлено: С, 56,98; Н, 4,93; N, 6,53; ISMS 381 (M+1)
855	5-бензилокси	2,2,2-трифторетил	Аналіз для $C_{26}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 63,61; Н, 5,34; N, 5,71; встановлено: С, 63,46; Н, 5,53; N, 5,72; ISMS 455 (M+1)
856	5-бензилокси	2,2,3,3-тетрафторпропіл	Аналіз для $C_{27}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: обчислено: С, 62,01; Н, 5,20; N, 5,36; встановлено: С, 62,04; Н, 5,16; N, 5,36; ISMS 487 (M+1)
857	6-фенокси	фенокси	ISMS 435 (M+1); $C_{29}H_{27}Cl \cdot N_2O_2 \cdot 0,1H_2O$: обчислено: С, 73,67; Н, 5,80; N, 5,93; встановлено: С, 73,49; Н, 5,49; N, 5,82
858	6-фенокси	2,2,3,3-	ISMS 473 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4Cl \cdot N_2O_2$: обчислено: С, 61,36; Н, 4,95; N,

		тетрафторпропіл	5,50; встановлено: С, 61,02; Н, 4,67; N, 5,42
859	6-фенокси	2,2,2-трифторетил	ISMS 441 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ F ₄ Cl·N ₂ O ₂ ·0,2H ₂ O: обчислено: С, 62,49; Н, 5,12; N, 5,83; встановлено: С, 62,27; Н, 4,78; N, 5,74
860	5(3-піридилокси)	2,2,3,3-тетрафторпропіл	ISMS 474 (M+1); C ₂₅ H ₂₅ F ₄ Cl ₂ ·N ₃ O ₂ ·0,5H ₂ O: обчислено: С, 54,06; Н, 4,72; N, 7,57; встановлено: С, 53,97; Н, 4,76; N, 7,29
861	5-(піридиніл-3-окси)	2,2,2-трифторетил	ISMS 442 (M+1); ¹ H ЯМР (CDCl ₃) 8,37-8,36 (m, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,9-6,86 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,77 (s, 4H). Виділено як дигідрохлорид

Приклад 863

6-фенокситриптамін

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 422: ISMS 253 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃) 8,1 (bs, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07-6,98 (m, 4H), 6,89-6,86 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H), 1,68 (bs, 2H).

Приклад 864

2-(5-(піридин-3-ілокси)-1H-індол-3-іл)-етиламін

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 422: ISMS 254 (M+1); C₁₅H₁₅N₃O·1,1C₂H₂O₄·0,2H₂O: обчислено: С, 58,04; Н, 4,98; N, 11,81; встановлено: С, 58,17; Н, 4,62; N, 11,45.

Приклад 865

6-фенокси-1H-індол-3-карбальдегід

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 414: ISMS 238 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃) 10,78 (bs, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H).

Приклад 866

5-(піридин-3-ілокси)-1H-індол-3-карбальдегід

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 414: ISMS 239 (M+1); C₁₄H₁₀N₂O₂·0,3H₂O: обчислено: С, 69,01; Н, 4,39; N, 11,50; встановлено: С, 68,91; Н, 4,16; N, 11,39.

Приклад 867

3-(3-метил-4-нітрофенокси)піридин

Двічі промити 35% масляну дисперсію КН (12г, 11ммоль) 100мл гексану і висушити під вакуумом перед охолодженням на льодяній бані. Додати 100мл сухого диметилформамід, потім крапля за краплею розчин 3-гідроксипіридину (10г, 105ммоль) у 100мл диметилформаміду. Обробити розчином 5-фтор-2-нітротолуолу (16,3г, 105ммоль) у 50мл диметилформаміду з одержанням розчину темного кольору. Перемішувати при температурі навколишнього середовища впродовж 1год, вилити суміш у 1л розсолу і двічі екстрагувати 200мл EtOAc. Об'єднати екстракти, двічі промити 500мл розсолу, висушити над MgSO₄ і концентрувати з одержанням 24г масла темного кольору. Очистити хроматографуванням з елюванням 20% розчином EtOAc у гексані з одержанням цільової сполуки у вигляді масла: ISMS 231 (M+1); C₁₂H₁₀N₂O₃: обчислено: С, 62,61; Н, 4,38; N, 12,17; встановлено: С, 62,63; Н, 4,58; N, 12,06.

Приклад 869

3-етоксibenзальдегід

Змішати 5,6г 3-гідроксibenзальдегід

(46ммоль) та 10,7г 1-йодетану (69ммоль) у диметилсульфоксиді (25мл), нагріти до температури 80°C, порціями обробити 22,4г карбонату цезію (69ммоль) і перемішати. Через 1год вилити у 200мл розсолу і двічі екстрагувати 150мл діетилового ефіру. Об'єднати екстракти і двічі промити 200мл розсолу, висушити над MgSO₄ і концентрувати під вакуумом з одержанням масла. Шляхом хроматографічного очищення (SiO₂; 2,5% розчин EtOAc у гексані) одержують 5,73г (38ммоль, 83%) необхідної сполуки у вигляді масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) 9,94 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,10-4,04 (q, 2H), 1,64-1,40 (t, 3H).

Приклад 870

3-пропоксибензальдегід

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 869: ¹H ЯМР (CDCl₃) 9,95 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 9,98-3,95 (t, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,05-1,02 (t, 3H).

Приклад 872

4-фенокси-1-метил-2-нітробензол

Змішати фенілборонову кислоту (7,32г, 60ммоль), 4-метил-3-нітрофеніл (4,5г, 30ммоль) і Cu(OAc)₂·H₂O (6г, 30ммоль) у 30мл CH₂Cl₂ і обробити 6г 4Å порошкоподібних молекулярних сит. Крапля за краплею додати Et₃N (15,18г, 150ммоль), і перемішувати реакційну суміш при температурі навколишнього середовища, впродовж 8 днів. Розбавити 100мл CH₂Cl₂, профільтрувати через шар целіту і концентрувати до сухості. Очистити хроматографуванням із застосуванням 2% розчину EtOAc у гексані з одержанням необхідного продукту у вигляді масла жовтого кольору.

Приклад 873

6-фенокси-1H-індол

Змішати 4-фенокси-1-метил-2-нітробензол (6г, 26,2ммоль) та диметилформаміддиметилacetаль (15,6г, 131ммоль) у 60мл сухого диметилформаміду і нагрівати при температурі 170°C впродовж 16год. Охолодити до кімнатної температури і концентрувати до сухості. Розчинити залишок у 50мл EtOAc і гідрогенізувати із 2г 5% Pd/C впродовж 3год під атмосферним тиском. Профільтрувати через шар целіту і концентрувати з одержанням масла. Очистити хроматографуванням із застосуванням суміші гексану/EtOAc з одержанням твердої речовини жовто-брунатного кольору: ISMS 210 (M+1), ¹H ЯМР (CDCl₃) 8,08 (bs, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,18-7,0 (m, 4H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H).

Приклад 874

171

5-піридин-3-іл-1-метил-2-нітро-бензол

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 872.

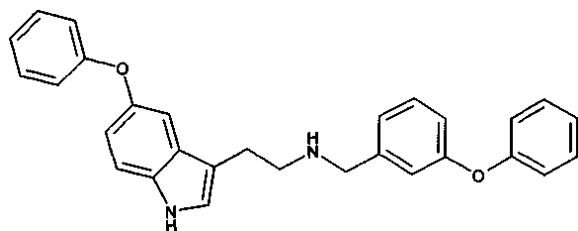
Приклад 875

5-(піридин-3-ілокси)-1Н-індол

Цільову сполуку одержали за способом, подібним до способу Прикладу 873: ISMS 211 (M+1); $C_{13}H_{10}N_2O \cdot 0,1H_2O$: обчислено: C, 73,64; H, 4,85; N, 13,21; встановлено: C, 73,76; H, 4,80; N, 13,09.

Приклад 877

N-2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)-етил-3-феноксibenзиламін



Змішати 2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)етиламін (0,400г, 1,59ммоль), 3-феноксibenзальдегід (0,377г, 1,90ммоль) та молекулярні сита 4А (0,40г) і перемішати у метанолі (15мл). Через 4год відфільтрувати молекулярні сита і декілька разів промити MeOH. До цього розчину MeOH порціями додати $NaBH_4$ (61,5мг, 1,59ммоль), перемішувати одержану суміш при кімнатній температурі впродовж 1год. Видалити MeOH під вакуумом, розбавити залишок сумішшю CH_2Cl_2 /води, екстрагувати CH_2Cl_2 , об'єднати органічні шари і висушити над Na_2SO_4 . Концентрувати розчинник in vacuo. Очистити на силікагелі (CH_2Cl_2 /MeOH) з одержанням вільної основи цільової сполуки. Здійснити реакцію вільної основи із щавлевою кислотою з одержанням солі: т.пл. 196-198°C; 1H ЯМР (300МГц, $DMSO-d_6$) 2,95-3,15 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 435,3 (M+1); HRMS (ES+) обчислено для $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H) 435,2084 встановлено 435,2073.

Приклад 878

Трет-бутиловий ефір (3-феноксibenзил)-(2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)-етил)-карбамінової кислоти

Змішати (3-феноксibenзил)-(2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)етил)амін (0,96г, 2,2ммоль) та NaOH (87,7мг, 2,2ммоль) і розчинити у тетрагідрофурані (10мл), перемішувати при кімнатній температурі впродовж 15хв. Додати ди-трет-бутилдикарбонат (0,58г, 2,64ммоль) у тетрагідрофурані (10мл) і перемішати. Через 2год розбавити реакційну суміш водою, екстрагувати EtOAc (3×15мл), висушити над Na_2SO_4 . Концентрувати органічний розчинник під вакуумом з одержанням цільової сполуки у вигляді масла: 1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$) 1,36 (s, 9H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 6,83-7,13 (m, 10H), 7,21-7,33 (m, 7H), 8,00 (s, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e 534,9 (M+1).

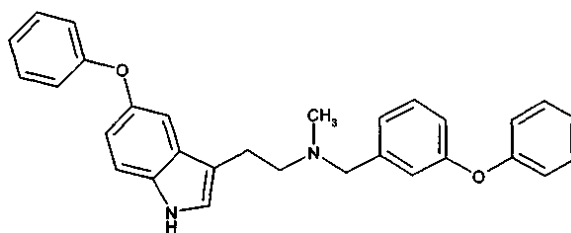
Приклад 879

N-метил-N-2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)-етил-

76451

172

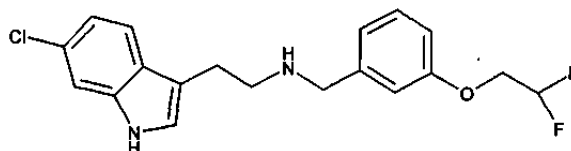
3-феноксibenзиламін



Повільно додати 1,0М розчин $LiAlH_4$ у тетрагідрофурані (5,5мл, 5,5ммоль) до розчину трет-бутилового ефіру (3-феноксibenзил)-(2-(5-фенокси-1Н-індол-3-іл)етил)карбамінової кислоти (0,60г, 1,12ммоль) у 10мл сухого тетрагідрофурану. Після додання реакційну суміш нагрівати зі зворотним холодильником. Через 2год охолодити до кімнатної температури, швидко припинити реакцію обережним доданням 1,5мл холодної води, потім 2N розчину NaOH (1,0мл). Профільтрувати суспензію і повторно промити простим ефіром, висушити органічний розчин над Na_2SO_4 і концентрувати in vacuo. Очистити на силікагелі із застосуванням суміші CH_2Cl_2 /MeOH як елюенту з одержанням вільної основи цільової сполуки з подальшим реагуванням із щавлевою кислотою з одержанням солі: т.пл. 174-175°C; 1H ЯМР (250МГц, $DMSO-d_6$) 2,51 (s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,81-7,03 (m, 7H), 7,11-7,42 (m, 11H), 11,05 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 449,1 (M+1- $C_2H_2O_4$).

Приклад 880

N-(2-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)етил)-(3-(2,2-дифторетокси)бензил)амін

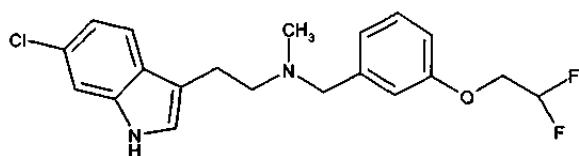


Змішати 2-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)етиламіну гідрохлорид (1,0г, 4,3ммоль) та етилдiзопропіламін (900мкл, 5,2ммоль) у етанолі (150мл), перемішати при кімнатній температурі, обробити 3-(2,2-дифторетокси)бензальдегідом (856мг, 4,6ммоль) та безводним сульфатом натрію (12г) і нагрівати при температурі 78°C впродовж ночі. Охолодити до кімнатної температури і профільтрувати. Обробити одержаний фільтрат борогідридом натрію (488мг, 12,9ммоль) і перемішувати суміш молочно-білого кольору при кімнатній температурі впродовж ночі. Видалити розчинник in vacuo, очистити неочищений залишок на силікагелі з елюванням 10% розчином метанолу у дихлорметані з одержанням вільної основи цільової сполуки у вигляді масла світло-жовтого кольору. Розчинити частину масла (651мг, 1,78ммоль) у метанолі (15мл) і обробити гомогенним розчином хлориду амонію (95мг, 1,78ммоль) у метанолі (3мл). Обробити одержаний розчин ультразвуком впродовж 10хв перед видаленням розчинника in vacuo з одержанням твердої речовини не зовсім білого кольору. Роз-

терти з діетиловим ефіром і декількома краплями ацетонітрилу. Профільтрувати і висушити осад з одержанням цільового гідрохлориду у вигляді твердої речовини білого кольору: т.пл. 131,6-133°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,15 (br s, 1H), 9,50 (br s, 2H), 7,57 (d, 1H, J=8,8Гц), 7,39 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,36 (t, 1H, J=8,2Гц), 7,32 (br s, 1H), 7,26 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,17 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,04 (dd, 1H, J=7,8, 2,2Гц), 7,01 (dd, 1H, J=8,4, 2,0Гц), 6,41 (tt, 1H, J=54,4, 3,4Гц), 4,32 (td, 2H, J=14,8, 3,6Гц), 4,14 (br s, 2H), 3,11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365,3 (M+1); CHN (для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$) обчислено: C 56,11; H 5,11; N 6,89; встановлено: C 56,03; H 4,95; N 7,18.

Приклад 881

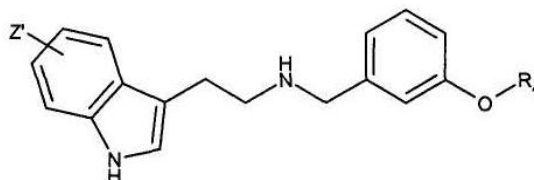
N-метил-N-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2-дифторетокси)бензиламін



Змішати (2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-(3-(2,2-дифторетокси)бензил)амін (276мг, 0,76ммоль) та формальдегід (55,5мкл 38% водного розчину, 0,76ммоль) у дихлоретані (15мл) і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 10хв; двома порціями впродовж 10хв додати триацетоксиборогідрид натрію (321мг, 1,51ммоль) і перемішувати при кімнатній температурі впродовж ночі перед розбавленням метанолом (10мл) і швидким припиненням реакції

доданням однієї краплі льодяної оцтової кислоти. Видалити розчинник in vacuo, повторно розчинити неочищений залишок у метанолі і безпосередньо внести до 10г колонки SCX. Після ретельного промивання метанолом, елювати колонку 2N розчином аміаку у метанолі. Концентрувати елюент in vacuo з одержанням вільної основи цільової сполуки у вигляді масла солом'яного кольору. Розчинити вільну основу (239мг, 0,64ммоль) у метанолі (20мл) і обробити розчином хлориду амонію (36мг, 0,67ммоль) у метанолі (5мл). Обробити суміш ультразвуком впродовж 10хв перед видаленням розчинника in vacuo з одержанням хлористоводневої солі у вигляді липкого масла жовтого кольору. Розчинити масло у 10мл суміші (1:1) ацетонітрилу-води і ліофілізувати впродовж ночі з одержанням пухкої твердої речовини білого кольору; змішати з діетиловим ефіром (10мл) та ацетонітрилом (2 краплі). Профільтрувати і висушити одержаний осад з одержанням гідрохлориду у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору: т.пл.: 63,8-65,8°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,10 (br s, 1H), 7,52 (d, 1H, J=8,4Гц), 7,36 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04 (br d, 1H, J=7,6Гц), 6,96 (dd, 1H, J=8,6, 1,4Гц), 6,38 (tt, 1H, J=54,4, 3,6Гц), 4,50-4,02 (br m, 2H), 4,30 (td, 2H, J=14,4, 3,2Гц), 3,15 (br s, 4H), 2,68 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 378,9 (M+1); CHN (для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) обчислено: C 56,14, H 5,51, N 6,55; встановлено: C 55,72, H 5,32, N 7,07.

За способом Прикладу 319 одержали такі сполуки, виділені у виглядіоксалату, за виключенням позначеного:



№	Z'	R ₄	Дані
883	4,7-дифтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 208,5-210,0°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,79 (br s, 1H), 9,21 (br s, 2H), 7,39 (t, 1H, J=7,8Гц), 7,32 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,11 (dd, 1H, J=2,6, 8,2Гц), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,77 (q, 2H, J=8,8Гц), 4,16 (s, 4H), 3,12-3,16 (m, 4H), MS (APCI): m/e 385,1 (M+1), CHN (для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}\cdot\text{1HCl}$) обчислено: C 54,23, H 4,31, N 6,66; встановлено: C 54,20, H 4,30, N 6,66,
884	4,5,6,7-тетрафтор	2,2,2-трифторетил	т.пл. 107,2-108,2°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,92 (br s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J=2,4, 8,0Гц), 4,68 (q, 2H, J=8,8Гц), 3,70 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J=7,2Гц), 2,75 (t, 2H, J=7,2Гц), MS (ES+): m/e 421,1 (M+1), CHN (для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}\cdot\text{1HCl}\cdot 0,20\text{H}_2\text{O}$) обчислено: C 53,83, H 3,66, N 6,61; встановлено: C 53,75, H 3,33, N 6,54
885	4,7-дифтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 171,8-173,0°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,80 (br s, 1H), 9,21 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,10 (dd, 1H, J=2,4, 8,0Гц), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,54-6,83 (m, 2H), 4,60 (t, 2H, J=13,6Гц), 4,16 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), MS (APCI): m/e 417,1 (M+1), CHN (для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}\cdot\text{1HCl}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) обчислено: C 52,53, H 4,30, N 6,13; встановлено: C 52,75, H 4,24, N 5,76
886	4,5,6,7-тетрафтор	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 262,5-263,8°C; ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 12,16 (br s, 1H), 9,43 (s, 2H), 7,44 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,19-7,21 (d, 1H, J=3,6Гц), 7,08-7,10 (dd, 1H, J=2,0, 8,0Гц), 6,69 (tt, 1H, J=5,2, 52,0Гц), 4,59 (t, 2H, J=13,4Гц), 4,15 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), MS (APCI): m/e 453,1 (M+1), CHN (для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_8\text{N}_2\text{O}\cdot\text{1HCl}\cdot 0,10\text{H}_2\text{O}$) обчислено: C 48,96, H

			3,53, N 5,71; встановлено: C 48,74, H 3,33, N 5,61
887	7-трифторметил	2,2,2-трифторетил	т.пл. 173,8-175,6°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,36 (br s, 1H), 9,07 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,45 (d, 1H, J=7,6Гц) 7,38-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J=2,4Гц), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 2H) 7,11 (dd, 1H, J=2,0, 8,0Гц), 4,77 (q, 2H, J=8,8Гц), 4,15 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 4H), MS (APCI): m/e 417,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·1HCl·0,20H ₂ O) обчислено: C 52,63, H 4,28, N 6,14; встановлено: C 52,56, H 4,05, N 5,79
888	7-трифторметил	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 154,0-155,8°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,35 (br s, 1H), 9,51 (br s, 2H), 7,91 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,36-7,45 (m, 4H) 7,22 (d, 1H, J=8,0Гц) 7,17 (t, 1H, J=7,6Гц), 7,09 (dd, 1H, J=2,2, 8,0Гц), 6,69 (tt, 1H, J=5,2, 52,0Гц), 4,60 (t, 2H, J=13,6Гц), 4,15 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 4H), MS (ES+): m/e 449,0 (M+1), CHN (для C ₂₁ H ₁₉ F ₇ N ₂ O·1HCl·0,10H ₂ O) обчислено: C 51,83, H 4,18, N 5,76; встановлено: C 51,54, H 3,97, N 5,68
889	7-нітро	2,2,2-трифторетил	т.пл. 133,0-134,8°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,81 (s, 1H), 9,46 (br s, 2H) 8,14 (d, 1H, J=8,0Гц), 8,11 (d, 1H, J=8,0Гц) 7,45 (d, 1H, J=2,0Гц) 7,39 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,21 (d, 1H, J=8,0Гц), 7,10 (dd, 1H, J=2,0, 8,0Гц), 4,78 (q, 2H, J=8,8Гц), 4,15 (s, 2H), 3,12-3,24 (m, 4H), MS (APCI): m/e 394,1 (M+1), CHN (для C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ ·1HCl·0,80H ₂ O) обчислено: C 51,37, H 4,67, N 9,46; встановлено: C 51,02, H 4,43, N 10,19
890	7-нітро	2,2,3,3-тетрафторпропіл	т.пл. 175,0-176,8°C; ¹ H ЯМР (400МГц, DMSO-d ₆): 11,81 (br s, 1H), 9,32 (br s, 2H), 8,13 (d, 1H, J=8,0Гц), 8,11 (d, 1H, J=8,0Гц) 7,45 (d, 1H, J=2,0Гц) 7,39 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J=8,0Гц), 7,20 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,10 (dd, 1H, J=2,4, 8,4Гц), 6,69 (tt, 1H, J=5,2, 52,0Гц), 4,60 (t, 2H, J=13,2Гц), 4,16 (s, 2H), 3,18 (s, 4H), MS (APCI): m/e 426,1 (M+1), CHN (для C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₃ ·1HCl·0,90H ₂ O) обчислено: C 50,25, H 4,60, N 8,79; встановлено: C 49,98, H 4,38, N 9,47

Приклад 892

2-(7-трифторметил-1H-індол-3-іл)-етиламін

Змішати у 500мл круглодонній колбі, спорядженій магнітною мішалкою, (2-трифторметилфеніл)гідазин (5,0г, 28,4ммоль) та 4-амінобутиральдегіддиметилацеталь (4,54г, 34,1ммоль) і перемішати. Через 5хв повільно додати 1N розчин HCl (200мл) і нагрівати реакційну суміш при температурі 85°C впродовж 2год з одержанням розчину оранжево-червоного кольору. Підвищити температуру до 100°C на 10хв і охолодити до кімнатної температури. Вилити реакційну суміш на лід і перемішувати впродовж 10хв із подальшим доведенням рН до рівня ~10 за допомогою гідроксиду амонію. Екстрагувати суміш метиленхлоридом, об'єднати органічні фази, висушити над сульфатом натрію і концентрувати in vacuo з одержанням масла темного оранжево-брунатного кольору. Очистити на упакованій силікагелевій колонці, обробленій гексаметилдисилазаном, із застосуванням ступінчастого градієнту (9%-17% розчин метанолу у метиленхлориді) з одержанням чистої цільової сполуки у вигляді масла оранжевого кольору: ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,18 (br s, 1H), 7,82 (d, 1H, J=7,6Гц), 7,40 (d, 1H, J=7,2Гц), 7,24 (d, 1H, J=2,0Гц), 7,13 (t, 1H, J=7,6Гц) 2,76-2,83 (m, 4H), MS (APCI): m/e 229,0 (M+1), 212,0 (M-NH₂).

Приклад 893

(7-нітро-1H-індол-3-іл)-ацетонітрил

В 130мл льодяної оцтової кислоти у 500мл круглодонній колбі, спорядженій магнітною мішалкою, розчинити 7-нітроіндол (4,55г, 28,1ммоль) і нагріти до температури 70°C. Додати диметилметиленамонію йодид (сіль Ешенмозера) і перемішувати суміш при температурі 70°C. Через 45хв охолодити реакційну суміш, і видалити розчинник in vacuo з одержанням неочищеної твердої речовини жовтого кольору.

Обробити неочищений матеріал 200 мл гідроксиду амонію і екстрагувати етилацетатом. Об'єднати органічні фази, висушити над сульфатом магнію і концентрувати in vacuo з одержанням проміжної сполуки аміну у вигляді твердої кристалічної речовини жовтого кольору. Негайно розчинити проміжну хімічну сполуку у 200мл диметилсульфоксиду, обробити метилйодидом (4,55мл, 56,2ммоль) і перемішувати впродовж ночі при кімнатній температурі. Додати ціанід калію (18,30г, 281ммоль) та 18-краун-6 (226мг), і перемішувати суміш при температурі 50°C впродовж 25хв. Вилити одержану суспензію брунатно-жовтого кольору на лід, перемішувати впродовж 10хв, наситити хлоридом натрію та екстрагувати етилацетатом. Промити об'єднані екстракти один раз водою, двічі розсоллом, висушити над сульфатом натрію і концентрувати in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовто-брунатного кольору. Додаткове очищення було непотрібним. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): 11,92 (br s, 1H) 8,14 (d, 1H, J=8,0Гц), 8,12 (d, 1H, J=8,0Гц) 7,53 (d, 1H, J=2,0Гц) 7,31 (t, 1H, J=8,0Гц), 4,16 (s, 2H), MS (ES-): m/e 200,0 (M-1).

Приклад 894

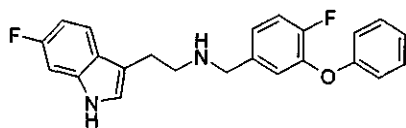
2-(7-нітро-1H-індол-3-іл)етиламін

У 500мл круглодонній колбі, спорядженій магнітною мішалкою та вхідним отвором для підведення азоту, розчинити (7-нітро-1H-індол-3-іл)-ацетонітрил (5,27г, 26ммоль) у безводному тетрагідрофурані (150мл). Обробити розчин 1M розчином BH₃ у тетрагідрофурані (55мл, 55ммоль) і перемішувати при кімнатній температурі. Через 20год швидко припинити реакцію шляхом обережного додання краплі за краплею холодної води (9мл), і перемішувати до припинення піно- та газотворення. Концентрувати суміш до сухості in

васю. повторно розчинити у 1N розчині HCl (300мл) і екстрагувати етилацетатом. Підвищити основність водної фази за допомогою 5N розчину NaOH і екстрагувати етилацетатом. Об'єднати етилацетатні екстракти, висушити над сульфатом натрію і концентрувати in vacuo з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини оранжево-брунатного кольору: ^1H ЯМР (400МГц, DMSO- d_6): 11,66 (br s, 1H) 8,07 (t, 2H, J=7,6Гц), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, J=8,0Гц) 2,79-2,83 (m, 4H), MS (APCI): m/e 189,0 (M-NH $_2$).

Приклад 895

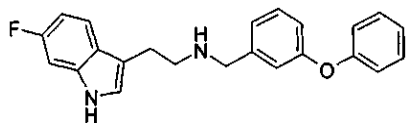
N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-4-фтор-3-фенокси-бензиламін



Гідрохлорид цільової сполуки одержують за способом Прикладу 340: т.пл. 173-175°C; MS (m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); аналіз для C $_{23}$ H $_{20}$ F $_2$ N $_2$ O·HCl: обчислено: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75, встановлено: C, 66,39; H, 5,05; N, 6,57.

Приклад 896

N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-феноксибензиламін



Гідрохлорид цільової сполуки одержують за способом Прикладу 340: т.пл. 196-199°C; MS (m/e): 361 (M+1), 359 (M-1); аналіз для C $_{23}$ H $_{21}$ FN $_2$ O·HCl: обчислено: C, 69,60; H, 5,59; N, 7,06, встановлено: C, 69,23; H, 5,58; N, 7,00.

Приклад 897

4-фтор-1-метил-3-феноксибензол

Крапля за краплею додати триетиламін (28,6мл, 205ммоль) до суміші 2-фтор-5-метилфенол (5,18г, 41,1ммоль), ацетату міді (II) (7,46г, 41,1ммоль), фенілборонової кислоти (10,0г, 82,1ммоль), порошкоподібних 4А сит (7г) та метиленхлориду (400мл). Перемішати при температурі навколишнього середовища. Через 22год профільтрувати і концентрувати фільтрат. Очистити залишок хроматографуванням на силікагелі (50% розчин метиленхлориду у гексані), концентрувати і знову очистити хроматографуванням на силікагелі (100% гексан) з одержанням 2,4г (29%) цільової сполуки: MS (m/e): 202 (M $^+$).

Приклад 898

4-фтор-3-феноксибензальдегід

Змішати 4-фтор-1-метил-3-феноксибензол (2,43г, 12,0ммоль), N-бромсукцинімід (4,92г, 27,6ммоль), бензоїлпероксид (408мг, 1,68ммоль) та тетрахлорид вуглецю (55мл). Нагрівати суміш зі зворотним холодильником впродовж 6,5год і охолодити до температури 0°C впродовж 64год. Відфільтрувати тверді речовини і концентрувати фільтрат. Розчинити залишок у хлороформі і промити розчином карбонату натрію, охолоджен-

ним до температури танення льоду. Висушити розчин хлороформу над сульфатом натрію, профільтрувати і концентрувати під зниженим тиском. Розчинити залишок у ацетонітрилі (50мл) і додати 4-метилморфолін-4-оксид (4,6г, 39,1ммоль) та порошкоподібні 4А сита (200мг). Перемішувати при температурі навколишнього середовища впродовж 20год, профільтрувати і концентрувати. Очистити хроматографуванням на силікагелі (5%, 30% етилацетат/гексан) з одержанням 220мг (8%) цільової сполуки: MS (m/e): 216 (M $^+$).

Приклад 899

7-фтортриптамін

Змішати алюмогідрид літію (12,8г; 336,1ммоль) і безводний тетрагідрофуран, що має температуру танення льоду (160мл). Наслідком охолодження є екзотермічна реакція до температури 0°C. Крапля за краплею додати розчин 7-фтор-3-(2-нітровініл)-1H-індолу (11,55г, 56,0ммоль) у безводному тетрагідрофурани (200мл). Через 30хв нагріти до температури навколишнього середовища. Через 4год охолодити до температури 0°C і крапля за краплею додати насичений розчин сульфату натрію (35мл). Відфільтрувати тверді речовини і промити тетрагідрофуром і етилацетатом. Концентрувати фільтрат і розчинити залишок у метиленхлориді. Профільтрувати осад з одержанням 1,26г продукту у вигляді кристалів брунатного кольору. Концентрувати фільтрат і хроматографувати на силікагелі з елюванням 5%, 7%, 10% 2N розчину аміаку у метанолі/метиленхлориді з одержанням продукту: MS (m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); аналіз для C $_{10}$ H $_{11}$ FN $_2$: обчислено: C, 67,40; H, 6,22; N, 15,72, встановлено: C, 67,06; H, 6,11; N, 15,48.

Приклад 900

3-(2-нітровініл)-6-метансульфоніл-1H-індол

Змішати 1-диметиламіно-2-нітроетилен (892,1мг, 7,68ммоль) та трифтороцтову кислоту (9,0мл) і перемішувати до розчинення. Додати 6-метансульфоніл-1H-індол (1,5г, 7,68ммоль) і перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 24год вилити реакційну суміш у суміш води та льоду, екстрагувати етилацетатом, потім промити етилацетат розсолем та насиченим розчином бікарбонату натрію. Профільтрувати, промити і висушити осад з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку жовтого кольору: т.пл. >250°C. MS (APCI): m/e 267,0 (M+1). Аналіз для C $_{11}$ H $_{10}$ N $_2$ O $_4$ S: обчислено: C, 49,62; H, 3,79; N, 10,52; встановлено: C, 49,86; H, 3,97; N, 10,25.

Приклад 901

3-(2-нітровініл)-6-бензолсульфоніл-1H-індол

Змішати 1-диметиламіно-2-нітроетилен (676,9мг, 5,83ммоль) та трифтороцтову кислоту (9,0мл) і перемішувати до розчинення. Додати 6-бензолсульфоніл-1H-індол (1,5г, 5,83ммоль) і перемішувати при температурі навколишнього середовища. Через 24год вилити реакційну суміш до суміші води та льоду і довести до pH 8. Після перемішування відфільтрувати осад, промити водою і висушити з одержанням цільової сполуки у вигляді порошку жовтого кольору: т.пл. 110°C, з розкладом. MS (APCI): m/e 329,0 (M+1). Аналіз для C $_{16}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_4$ S: обчислено: C, 58,53; H, 3,68; N,

8,53; встановлено: С, 58,54; Н, 3,83; N, 7,85.

Приклад 902

Оксалат (3-феноксibenзил)-(2-піридин-2-іл-етил)аміну

Змішати 2-піридин-2-ілетиламін (Aldrich, 0,36мл, 3,0ммоль), 3-феноксibenзальдегід (Aldrich, 0,58мл, 3,66ммоль), 3А молекулярні сита (0,5г) та метанол (30мл) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита. Повільно додати борогідрид натрію (0,35г, 9,0ммоль) і перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1год концентрувати реакційну суміш, розчинити залишок у суміші 1N розчину NaOH та метиленхлориду і екстрагувати суміш метиленхлоридом. Промити органічний екстракт водою, висушити (Na₂SO₄) і концентрувати з одержанням масла блідо-жовтого кольору. Одержати сіль за допомогою щавлевої кислоти і кристалізувати з етилацетату з одержанням твердої речовини білого кольору: т.пл.=183-185°C; мас-спектрометрія: іони при 305,2.

Приклад 903

(3-[1,3]діоксолан-2-іл-феніл)-піридин-2-іламін

Змішати 2-амінопіридин (8,25г, 95ммоль), 2-(3-бромфеніл)-[1,3]діоксолан (13,8мл, 90ммоль), трет-бутоксид натрію (12,2г, 126ммоль), BINAP (2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил) (210мг, 0,62ммоль), Pd₂(dbu)₃ (630мг, 0,21ммоль) та толуол (100мл) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 48год. Охолодити реакційну суміш до кімнатної температури, розчинити у простому ефірі, профільтрувати і концентрувати одержаний розчин. Очистити шляхом флеш-хроматографування (гексан/EtOAc (8,5:1,5), потім гексан/EtOAc (7:3)) з одержанням цільової сполуки у вигляді масла жовтого кольору.

Приклад 904

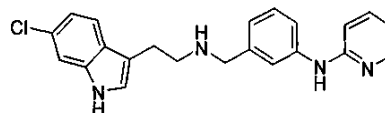
3-(піридин-2-іламіно)-бензальдегід

Розчинити (3-[1,3]діоксолан-2-іл-феніл)піридин-2-іл-амін (10,32г, 42,6ммоль) у тетрагідрофурані (150мл). Додати концентрова-

ний розчин HCl (37,5мл) і перемішувати розчин при кімнатній температурі впродовж ночі. Концентрувати реакційну суміш, обробити водою і екстрагувати CH₂Cl₂. Промити органічний екстракт водою, висушити (Na₂SO₄) і концентрувати з одержанням неочищеного продукту. Очистити шляхом флеш-хроматографування (гексан/EtOAc (7:3)) з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

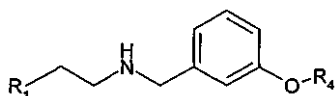
Приклад 905

N-(3-(2-(6-хлор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(піридин-2-іламіно)бензиламін



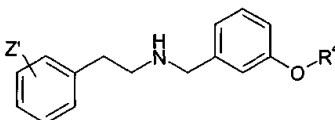
Змішати 6-хлортриптамін (0,22г, 1,1ммоль), 3-(піридин-2-іл-аміно)бензальдегід (0,22г, 1,1ммоль), 3А молекулярні сита (0,5г) та метанол (25мл) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита. Повільно додати борогідрид натрію (0,16г, 3,3ммоль), і перемішувати реакційну суміш при кімнатній температурі. Через 1год концентрувати реакційну суміш, розчинити залишок у суміші 1N розчину NaOH та метиленхлориду, і екстрагувати суміш метиленхлоридом. Промити органічний екстракт водою, висушити (Na₂SO₄) і концентрувати з одержанням неочищеного продукту. Очистити шляхом флеш-хроматографування (EtOAc/MeOH (9:1) з 2% концентрованим розчином NH₄OH) з одержанням необхідного продукту у вигляді безбарвного масла. Одержати дигідрохлорид і кристалізувати з EtOAc з одержанням необхідного продукту: т.пл.=164-166°C; мас-спектрометрія: іони при 377,1.

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:



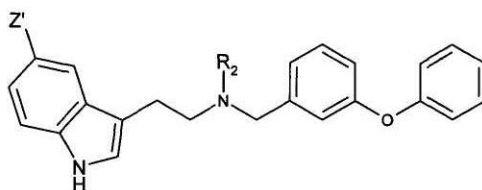
No:	R ₁	R ₄	Дані
906	піридин-2-іл	феніл	LC Метод 3: Rf 2,83хв при 54/220нм; m/e 305,0 (M+1)
907	тієн-2-іл	феніл	LC Метод 3: Rf 4,00хв при 254/220нм; m/e 3309,9 (M+1)

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 673:



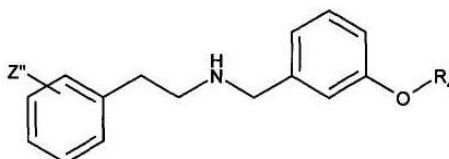
№	Z'	R ₄	Дані
908	3-Br	пропіл	LC Метод 3: Rf 4,48хв при 254/220нм; m/e 349,9 (M+1)
908a	3-COOCH ₃	феніл	MS=362 (m+1), IR; 1718,51, 1584,26, 1489,84, 1445,78, 1285,67, 1253,07, 1199,51cm ⁻¹

Наведені далі сполуки одержали способом, подібним до способу Прикладу 665:



№	Z'	R ₂	Дані
909	H	ізопропіл	LC Метод 3: Rf 5,43хв при 254/220нм; m/e 385,0 (M+1)
910	метокси	метил	LC Метод 2: Rf 4,86хв при 254/220нм; m/e 385,0 (M+1)

За способом Прикладу 221 одержали такі сполуки, виділені у вигляді малеату, за виключенням позначеного:



№	Z''	R ₄	Дані
911	3-хлор	2-фторбензил	LC Метод 3: Rf 4,61хв при 254/220нм; m/e 369,9(M+1)
912	3-хлор	4-фторбензил	LC Метод 3: Rf 4,62хв при 254/220нм; m/e 369,9 (M+1)
913	3-хлор	2,3-дифторбензил	LC Метод 3: Rf 4,76хв при 254/220нм; m/e 387,9 (M+1)

Приклад 914

3-пропоксибензонітрил

Змішати 3-гідроксибензонітрил (11,052г; 92,8ммоль), n-пропілбромід (24,4г; 198ммоль) та карбонат калію (38,65г; 280ммоль) у 2-бутаноні (175мл) і нагрівати зі зворотним холодильником. Через 17год охолодити реакційну суміш до кімнатної температури, злити розчин і концентрувати на роторному випарнику. Розподілити залишок між діетиловим ефіром (150мл) і водою (150мл), відокремити шари і екстрагувати водний шар діетиловим ефіром (2×100мл). Об'єднати органічні шари і промити водою, 1N розчином NaOH, водою, висушити над MgSO₄ і концентрувати. Дистильовувати залишок з одержанням цільової сполуки.

Приклад 915

Гідрохлорид 3-пропоксибензіламіну

Змішати 100мл алюмогідриду літію (1M розчин у тетрагідрофурані) та 50мл тетрагідрофурани і крапля за краплею додати сірчану кислоту (100%) при температурі 10°C. Витримати реакційну суміш із нагріванням до кімнатної температури і перемішати. Через 1год відфільтрувати тверді речовини через шар діатомової землі під тиском азоту і очистити розчин шляхом додання крапля за краплею розчину нітрилу у 50мл тетрагідрофурани при температурі 0°C. Перемішувати реакційну суміш. Через 1год при температурі 0°C витримати реакційну суміш із нагріванням до температури навколишнього середовища і перемішувати впродовж 2,5год. Охолодити реакційну суміш до температури 0°C, крапля за краплею додати 16мл розчину (1:1) води/тетрагідрофурани і 2M розчин NaOH (60мл). Профільтрувати одержану реакційну суміш, промити тверді речовини тетрагідрофураном (2×100мл), об'єднати органічні шари, висушити над сульфатом натрію і концентрувати. Розчинити залишок у сухому ефірі (250мл) і підкислити розчином HCl/діоксану (20мл 4M розчину). Про-

мити одержану тверду речовину простим ефіром з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

Приклад 916

2-(3-бромфеніл)-N-(3-пропоксибензил)ацетамід

Змішати 3-пропоксибензіламін у 50мл дихлорметану і крапля за краплею додати до суміші 3-бромфенілацетилхлориду (4,90г; 21,0ммоль) та триетиламіну (3,60г; 35,9ммоль) у 250мл дихлорметану при температурі 0°C. Витримати реакційну суміш із нагріванням до кімнатної температури і перемішувати впродовж 18год. Вилити реакційну суміш у 100 мл насиченого розсолу, відокремити шари і екстрагувати водний шар 100мл дихлорметану. Об'єднати органічні шари, промити розсолем, висушити (MgSO₄) і концентрувати. Очистити хроматографуванням на силікагелі з елюванням 40% розчином EtOAc у гексані з одержанням цільової сполуки.

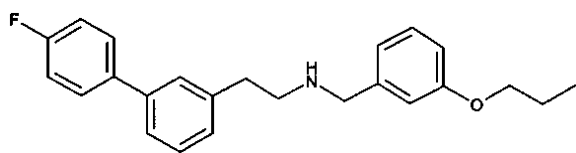
Приклад 917

2-(4'-фторбіфеніл-3-іл)-N-(3-пропоксибензил)ацетамід Змішати бромамід (0,365г; 1,008ммоль), 4-фторфенілборонову кислоту (0,175г; 1,25ммоль), фторид цезію (0,360г; 2,37ммоль) та дихлор(бістрифенілфосфін)паладій (II) (0,062г; 0,088ммоль) у NMP (N-метилпіролідон) (3мл) і нагрівати при температурі 104°C. Через 13,3год охолодити до температури навколишнього середовища і розбавити дихлорметаном (40мл) та водою (40мл). Відокремити шари і екстрагувати водний шар дихлорметаном (2×20мл). Об'єднати органічні шари, промити чотири рази 10мл порціями насиченого розсолу, висушити (MgSO₄) і концентрувати. Очистити хроматографуванням на силікагелі з елюванням 40% розчином EtOAc у гексанах з одержанням цільової сполуки.

Приклад 918

N-(2-(3-(4-фторфеніл)феніл)етил)-3-пропоксибензіламін

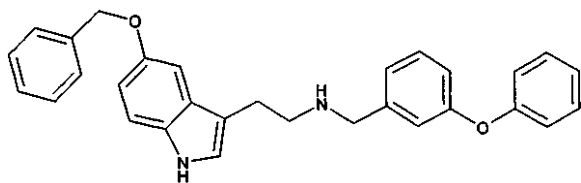
183



Змішати 2-(4'-фтордифеніл-3-іл)-N-(3-пропоксибензилацетамід) у 15мл тетрагідрофурану і крапля за краплею додати розчин $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (2M розчин у тетрагідрофурані) при температурі 0°C . Витримати реакційну суміш із нагріванням до температури навколишнього середовища і перемішати. Через 5год обережно додати етанол (1мл), і концентрувати реакційну суміш. Розчинити залишок у етанолі (2мл), нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 2год і концентрувати. Очищення дає цільову сполуку у вигляді твердої речовини жовто-брунатного кольору. Розчинити амін у 10мл суміші (1:1) дихлорметану/метанолу і додати 600мг полівінілпіридину гідрохлориду. Збовтувати реакційну суміш впродовж 4год, відфільтрувати полімер, концентрувати залишок і промити простим ефіром з одержанням цільової сполуки у вигляді гідрохлориду: MS (ES+): m/e 364 (M+1).

Приклад 919

N-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)-етил)-3-феноксibenзиламін



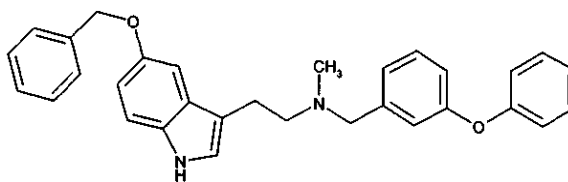
Змішати 5-бензилокситриптамін (1,23г, 4,6ммоль), 3-феноксibenзальдегід (97%, 1,09г, 5,53ммоль) та молекулярні сита 4\AA (1,0г) і перемішувати у метанолі (15мл) впродовж 4год. Відфільтрувати молекулярні сита і декілька разів промити MeOH. До цього розчину MeOH порціями додати NaBH_4 (174мг, 4,60ммоль), і перемішувати одержану реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 1год. Видалити MeOH під вакуумом, розбавити залишок сумішшю CH_2Cl_2 /води, екстрагувати CH_2Cl_2 , об'єднати органічні шари, висушити над Na_2SO_4 і концентрувати розчинник in vacuo. Очистити хроматографуванням на силікагелі (CH_2Cl_2 /MeOH) з одержанням вільної основи. Змішати вільну основу із щавлевою кислотою з одержанням солі: (300МГц, DMSO- d_6) 2,95-3,15 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 4,10 (br, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 10,67 (br, 1H); мас-спектрометрія з електророзпиленням m/e: 449,2 (M+1).

Приклад 921

N-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)-етил)-N-метил-3-феноксibenзиламін

76451

184

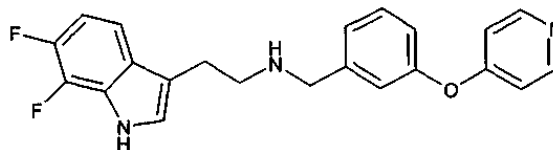


Змішати N-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)-етил)-3-феноксibenзиламін (1,61г, 3,59ммоль) та NaOH (143,6мг, 3,59ммоль), розчинити у тетрагідрофурані (25мл) і перемішувати при кімнатній температурі. Через 15хв додати розчин дишре/и-бутиддикarbonату (1,57г, 7,18ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) і нагрівати зі зворотним холодильником впродовж 4год. Видалити розчинник, розбавити водою, екстрагувати CH_2Cl_2 (3x15мл), висушити над Na_2SO_4 і концентрувати in vacuo з одержанням масла брунатного кольору. Неочищений продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення.

Змішати 1,0M розчин LiAlH_4 у тетрагідрофурані (13,4мл, 13,4ммоль) та трет-бутиловий ефір (3-феноксibenзил)-(2-(5-бензилокси-1H-індол-3-іл)-етил)карбамінової кислоти (1,83г, 3,34ммоль) і повільно додати 15мл сухого тетрагідрофурану. Після завершення додання нагрівати реакційну суміш зі зворотним холодильником. Через 4,5год охолодити до кімнатної температури. Швидко припинити реакцію обережним доданням холодної води (1,5мл), потім 10% розчину NaOH. Відфільтрувати суспензію і повторно промити простим ефіром. Висушити органічний розчин над Na_2SO_4 і концентрувати розчинник in vacuo. Очистити хроматографуванням на силікагелі з елюванням сумішшю CH_2Cl_2 /MeOH з одержанням вільної основи: ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) 2,35 (s, 3H), 2,69-2,74 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,90-7,53 (m, 18H), 7,80 (s, 1H). Унаслідок подальшої реакції цієї сполуки із щавлевою кислотою одержали сіль.

Приклад 922

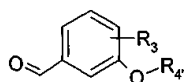
N-(2-(6,7-дифтор-1H-індол-3-іл)-етил)-3-(піридин-4-ілокси)бензиламін



Змішати 6,7-дифтортриптамін (0,285г, 1,450ммоль), 3-піридин-4-ілоксibenзальдегід (0,303г, 1,52ммоль, 1,05екв.) та молекулярні сита 4\AA (0,30г) і перемішувати у метанолі (12мл). Через 4год відфільтрувати молекулярні сита і декілька разів промити MeOH. До цього розчину MeOH порціями додати NaBH_4 (55,0мг, 1,45ммоль) і перемішувати при кімнатній температурі впродовж 1год. Видалити MeOH in vacuo. розбавити залишок сумішшю CH_2Cl_2 /води, екстрагувати CH_2Cl_2 , об'єднати органічні шари, просушити над Na_2SO_4 і концентрувати in vacuo. Очистити флеш-хроматографуванням на силікагелі (CH_2Cl_2 /MeOH) з одержанням вільної основи, яку перетворюють на хлористоводневу сіль: ^1H ЯМР

(300МГц, DMSO- d_6) 3,13 (s, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,85-7,55 (m, 10H), 8,47-8,50 (m, 1H), 9,58 (br, 1H), 11,57 (br, 1H): мас-спектрометрія з електророзпилюванням m/e : 380,2 (M+1-HCl), 378,3 (M-1-HCl).

Цей винахід надає також нові проміжні продукти сполук формули I. Цей винахід надає проміжні продукти формули III:



де

R_3 вибраний із групи, що включає водень, фтор та метил;

R_4 - фторований C_2 - C_4 алкіл.

Цей винахід надає також нові кристалічні форми сполук формули I. Так, наприклад, N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлорид можна одержати шляхом кристалізації за контрольованих умов з одержанням нових кристалічних форм. Способи кристалізації з розчину та суспензії передбачаються у межах обсягу цього винаходу. За практичних умов, форма N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду можна визначити емпіричним шляхом, можна лише навести цілий ряд способів, які, як було встановлено, є придатними на практиці. Поліморфну форму N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який віддається перевага, можна одержати шляхом кристалізації суспензії у діетиловому ефірі. Іншу поліморфну форму N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну гідрохлориду, який віддається перевага, можна одержати шляхом кристалізації з водного розчину дихлорметану, водного розчину ацетону, етилацетату, суміші етилацетату/циклогексану, етилацетату/гексану, етилацетату/гептану, ацетону/циклогексану, ізопропанолу/гексану, ацетонітрилу, суміші ацетонітрилу/толуолу, n-пропанолу/ізоамілацетату/гексану, ізопропілацетату/діетилового ефіру, метил трет-бутилового ефіру/ацетону, води, води/ацетону, води/діетилового ефіру.

Кристалічний N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламін можна одержати шляхом прямої кристалізації за контрольованих умов. Нові кристалічні форми за цим винаходом можна також одержати шляхом розчинення N-(2-(6-фтор-1H-індол-3-іл)етил)-3-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензиламіну у розчиннику з подальшим одержанням хлористоводневої солі шляхом додання розчину, що включає хлористоводневу кислоту, з подальшою кристалізацією з

контролюванням температури.

Для визначення характеристик кристалічної форми органічних сполук доступним є цілий ряд способів. Ці способи включають, наприклад, диференційну сканувальну калориметрію, ЯМР-спектрометрію кристалічного стану, інфрачервону спектроскопію та порошкову рентгенівську дифракцію. З числа цих способів, порошкова рентгенівська дифракція та ЯМР-спектрометрія кристалічного стану є дуже придатними для ідентифікування та розрізнення кристалічних форм.

Порошкові рентгенівські дифракційні аналізи здійснюють різноманітними способами, відомими досвідченому фахівцю. Ці способи можуть змінюватись для підвищення чутливості методами підготовки зразків та використання більш інтенсивного випромінювання, менших кроків сканування та повільнішої швидкості сканування. Один із цих методів є таким. Зразок (без подрібнення або з незначним подрібненням у агатовій ступці з товкачиком) вноситься до тримача зразка для визначення порошкової рентгенівської дифракції. Порошкові рентгенограми одержують за допомогою порошкового рентгенівського дифрактометра Siemens D5000, спорядженого $SiK\alpha$ джерелом ($\lambda=1,54056\text{\AA}$), який експлуатується при 50кВ та 40мА при розмірі дифузornoї діафрагми у 1мм, вхідної діафрагми у 1мм та діафрагми детектора у 0,1мм. Зразки можуть скануватись у межах від 4° до 35° (2θ) із величиною кроку $0,02^\circ$ та максимальною швидкістю сканування 3с/крок. Дані збирають за допомогою напівпровідникового кремній-літєвого детектора Kevex. За оптимальним варіантом, звичайною практикою є використання кремнієвого стандарту для перевірки настройки приладу.

У галузі кристалографії добре відомо, що, для будь-якої даної кристалічної форми, відносна інтенсивність та ширина дифракційних піків можуть змінюватись під впливом цілого ряду факторів, у тому числі унаслідок ефектів переважної орієнтації та/або розміру частинок. У разі присутності ефектів переважної орієнтації та/або розміру частинок, інтенсивність піків може змінюватись, однак позиції характеристичних піків поліморфу залишаються незмінними. [Дивись, наприклад, Фармакопея США №24, Книга рецептурних формул, що випускається Американською Фармацевтичною Асоціацією, №19, стор.1843-1844, 2000].

До подрібнення можна вдаватись для зведення до мінімуму інтенсивності піків. Однак у разі, якщо подрібнення значно змінює дифрактограму або змінює кристалічний стан зразка, слід використовувати дифрактограму неподрібненого зразка. Подрібнення здійснюється у невеликій агатовій ступці за допомогою товкачика. Ступка утримується під час подрібнення, а до товкачика докладається невеликий тиск.

Таким чином, на рентгенограмі, одержаній за наведеним вище описом, відповідно підготовлений зразок кристалічної сполуки формули I може характеризуватись одним або декількома значеннями 2θ .

Характеристики кристалічних сполук формули I можуть визначатись також засобами ЯМР-

спектрометрії кристалічного стану. Хімічні зсуви кристалічного стану ^{13}C відбивають не лише молекулярну структуру, але також і електронне середовище молекули у кристалі.

Аналіз ЯМР-спектру кристалічного стану (^{13}C) може здійснюватись сукупним застосуванням методів крос-поляризації та обертання під магнічним кутом ^{13}C (CP/MAS). ЯМР-спектри (ЯМР кристалічного стану або ЯМРКС) одержують за допомогою 400МГц спектрометра Varian Unity, що працює на частоті вуглецю (100,580МГц), спорядженого повним комплектом напівпровідникової допоміжної апаратури та 7мм зондом Varian VT CP/MAS. Параметри збирання і накопичення даних легко визначаються і включають, як правило, ширину 90° високочастотного протонного імпульсу (4,0мкс), тривалість контакту (1,0мсек), періодичність імпульсу (5с), частоту обертання під магнічним кутом (7,0кГц), ширину спектра (50кГц) та час збирання і накопичення даних (50мсек). Хімічні зсуви визначають, як правило, шляхом порівняння з метильною групою зовнішнього зразка гексаметилбензолу, тобто шляхом простої заміни зразка гексаметилбензолом.

Таким чином, кристалічні сполуки формули I можуть характеризуватись одним або декількома резонансами у ЯМР-спектрі кристалічної форми ^{13}C , що одержують за вищенаведеним описом.

Сполуки за цим винаходом можуть вводитись самостійно або у формі фармацевтичної композиції, тобто у комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. Сполуки за цим винаходом, ефективні самі по собі, можуть включатись до складу композицій і вводитись у формі їхніх фармацевтично прийнятних солей із міркувань стабільності, зручності, розчинності тощо. За практичних умов, сполуки формули I та формули II вводяться, як правило, у формі фармацевтичних композицій, тобто у суміші з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Таким чином, цей винахід надає фармацевтичні композиції, що включають сполуку формули I або формули II та фармацевтично прийнятний розріджувач.

Сполуки формули I та формули II можуть вводитись різноманітними шляхами. Для ефективного лікування пацієнта, ураженого розладами, опис яких наводиться, сполука формули I та формули II може вводитись у будь-якій формі або будь-яким способом, завдяки якому сполука стає біодоступною у ефективній кількості, у тому числі пероральним та парентеральним шляхами. Наприклад, сполуки формули I та формули II можуть вводитись перорально, інгаляційно, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, черезшкірно, інтраназально, ректально, внутрішньоочно, місцево, сублінгвально, суббукально тощо. Для лікування розладів, опис яких наводиться, перевага, як правило, віддається введенню пероральним шляхом.

Фахівець, що спеціалізується на композиціях, може легко вибрати відповідну форму та спосіб введення, у залежності від конкретних характеристик вибраної сполуки, розладу або стану до лікування, стадії розладу або стану, розчинності

та хімічних властивостей вибраної сполуки, вибраного шляху введення та інших відповідних обставин, що приймаються до уваги у звичайній фармацевтичній практиці. [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)].

Фармацевтичні композиції одержують способом, добре відомим у галузі фармацевтики. Носієм або наповнювачем може бути твердий, напівтвердий або рідкий матеріал, який може служити носієм або середовищем для активного інгредієнта. Придатні носії або наповнювачі є добре відомими у цій галузі. Фармацевтична композиція може бути адаптованою для перорального, інгаляційного, парентерального або місцевого застосування і може вводитись пацієнту у формі таблеток, капсул, аерозолей, лікарських форм для інгаляції, супозиторіїв, розчинів, суспензій тощо.

Сполуки за цим винаходом можуть вводитись перорально, наприклад, з інертним розріджувачем, у вигляді капсул або спресованими у таблетки. Для перорального терапевтичного введення сполуки можуть включатись із наповнювачами і застосовуватись у формі таблеток, пастилок, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, вафель, жувальних гумок тощо. Ці препарати повинні включати щонайменш 4% сполуки за цим винаходом, активного інгредієнта, однак ця кількість може змінюватись у залежності від конкретної форми і може, придатним чином, становити від 4% до приблизно 70% від маси одиниці дозування. Кількість сполуки, присутня у композиціях, є такою, що одержують відповідну дозу. Композиції та препаратиза цим винаходом, яким віддається перевага, можуть визначатись фахівцем у цій галузі.

Таблетки, драже, капсули, пастилки тощо можуть також включати один або декілька з наведених далі ад'ювантів: зв'язувальні речовини, наприклад, мікрокристалічну целюлозу, трагакант або желатину; наповнювачі, наприклад, крохмаль або лактозу, речовини, які сприяють розпаду, наприклад, альгінову кислоту, прімогель (Primogel), кукурудзяний крохмаль тощо; змачувальні речовини, наприклад, стеарат магнію або стеротекс (Sterotex); ковзні речовини, наприклад, колоїдний діоксид кремнію; можуть додаватись підсолоджуючі речовини, наприклад, сахароза чи сахарин або коригенти, наприклад, м'ята перцева, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор. У разі, коли лікарською формою для одноразового введення є капсула, вона може включати, окрім матеріалів вищезгаданого типу, рідкий носій, наприклад, поліетиленгліколь або жирове масло. До складу інших лікарських форм для одноразового введення можуть входити різні інші матеріали, які модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, оболонку. Так, таблетки або драже можуть покриватись цукром, шелаком або іншими покривними речовинами. Сироп може включати, окрім цих сполук, цукрозу, як підсолоджуючу речовину та певні консерванти, барвні речовини, барвники та коригенти. Матеріали, що використовуються для одержання таких різноманітних композицій, повинні бути фармацевтично чистими і нетоксичними у використу-

ваних кількостях.

З метою парентерального терапевтичного введення сполуки за цим винаходом можуть включатись до розчину або суспензії. Ці препарати, як правило, включають щонайменш 0,1% сполуки за цим винаходом; ця кількість, однак, може змінюватись у межах від 0,1% до приблизно 90% від їхньої маси. Кількість сполуки формули I та формули II, присутня у цих композиціях, є такою, що може бути одержана відповідна доза. Розчини або суспензії можуть також включати один або декілька з наведених далі ад'ювантів: стерильні розчинники, наприклад, воду для ін'єкцій, фізіологічний розчин, нелеткі масла, поліетиленгліколи, гліцерин, пропіленгліколь або інші синтетичні розчинники; антибактеріальні агенти, наприклад, бензиловий спирт або метилпарабен; антиоксиданти, наприклад, аскорбінову кислоту або бісульфат натрію; хелатоутворювальні агенти, наприклад, етилендіамінтетраоцтову кислоту; буфери, наприклад, ацетати, цитрати або фосфати та агенти регулювання тоничності, наприклад, хлорид натрію або декстрозу. Парентеральні препарати можуть бути у ампулах, одноразових шприцах або багатодозових пляшечках, виготовлених зі скла або пластмаси. Композиції та препарати, яким віддається перевага, можуть визначатись фахівцем у цій галузі.

Сполуки за цим винаходом можуть також вводитись місцево, і у цьому разі носій може включати розчин, мазь або гелеву основу. Згада-на основа, наприклад, може включати одну або декілька з наведених далі складових: вазелін, ланолін, поліетиленгліколи, бджолиний віск, мінеральне масло, розріджувачі, наприклад, воду або спирт, та емульгатори і стабілізатори. Композиції для місцевого застосування можуть включати сполуки формули I та формули II або їх фармацевтичну сіль у межах від приблизно 0,1% до приблизно 10% (у відношенні маси до об'єму).

Сполуки формули I або формули II є антагоністами рецепторів 5-HT₆. Такий антагонізм може визначатись за допомогою наведених далі способів.

Приклад А

Аналіз зв'язування 5-HT₆

Аналітичний буфер, який було використано, включав 50mM розчин Трис-HCl, pH 7,4, 120mM розчин NaCl, 5mM розчин KCl, 5mM розчин MgCl₂, 1mM розчин етилендіамінтетраоцтової кислоти. Ліганд, мічений радіоактивним ізотопом, який було використано - ³H-LSD від фірми New England Nuclear, номер за каталогом: NET 638 - 75,9Ki/ммоль. Були використані мембрани від фірми Receptor Biology, номер за каталогом: RB-HS6. Це мембрани лінії клітин HEK-293, що експресують людський рецептор 5-HT₆.

Експериментальні сполуки представляли собою 10mM концентровані розчини у 100% диметилсульфоксиду. Їх розбавляють до 1mM у 100% диметилсульфоксиду шляхом додання 180мкл диметилсульфоксиду до 20мкл концентрованого розчину у 96-лункових планшетах за допомогою пристрою для одночасного піпетування декількох зразків. Після цього 1mM концентровані розчини розбавляють з одержанням 11-точкового ряду

концентрацій від 125мкМ до 1,25нМ з напівлогарифмічним приростом із використанням 10% диметилсульфоксиду, як розріджувача. Цю операцію здійснюють за допомогою автоматичного пристрою TECAN. Кінцевий вміст диметилсульфоксиду на цій стадії становить 21,25%.

Ліганд, мічений радіоактивним ізотопом, розбавляють у аналітичному буфері з одержанням 125нМ розчину і вміст кожної пробірки з мембранами розбавляють експериментальним буфером до 92мкл. Кінцевий аналітичний об'єм (250мкл) включає 210мкл розбавлених мембран, 20мкл сполуки або 21,25% диметилсульфоксиду для повного зв'язування, та 20мкл розведеного ліганду, міченого радіоактивним ізотопом. Сполуки переносять із планшетів для розведення лікарських засобів до кутових 96-лункових аналітичних планшетів за допомогою 96-лункового пристрою для одночасного піпетування Multitex. Ліганд, мічений радіоактивним ізотопом та мембрани додають до аналітичних планшетів за допомогою пристрою для одночасного піпетування декількох зразків. Неспецифічне зв'язування визначають у лунках, що містять серотонін із кінцевою концентрацією 10мкМ. До кінцевого аналітичного об'єму входить ліганд, мічений радіоактивним ізотопом (10нМ) і мембранний білок (приблизно 25мг на лунку). Кінцева напівлогарифмічна концентрація лікарського засобу становить від 10мкМ до 0,1нМ. Кінцева кількість диметилсульфоксиду у аналітичній суміші становить 1,7%.

Після додання лікарського засобу, мембрани та ліганду, планшети інкубують впродовж 1год при кімнатній температурі. За цей час 96 лунковий фільтрувальний планшета Millipore (MAFBNB50) просочують впродовж щонайменш 30хв 0,5% розчином поліетиленіміну (200мкл на лунку).

0,5% розчин поліетиленіміну видаляють із лунковий фільтрувальний планшета за допомогою аспіратора TiterTek MAP і 200мкл інкубаційної суміші переносять з інкубаційного планшета на фільтрувальний планшет після змішування. Це перенесення здійснюють за допомогою 96-наконечникового пристрою для одночасного піпетування декількох зразків Multitex. Після перенесення на фільтрувальні планшети, останні екстрагують та на аспіраторі MAP двічі промивають холодним буфером (220мкл на лунку). З'ємні донні покриття з фільтрувальних планшетів видаляють і до кожної лунки за допомогою пристрою для одночасного піпетування декількох зразків вносять 100мкл сцинтиляційної рідини microscint 20. Планшети вміщують на відповідні тримачі і витримують при кімнатній температурі впродовж 3год, після чого здійснюють підрахунок ³H за допомогою лічильника Wallac Microbeta або Packard Topcount.

За одним із варіантів втілення, цей винахід надає способи лікування розладів, що пов'язуються з рецептором 5-HT₆, які включають: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I. Таким чином, цим винаходом розглядаються різні розлади до лікування, опис яких наводиться, та інші, які можуть лікуватись такими антагоністами, які належним

чином оцінюються фахівцями у цій галузі.

Зокрема, завдяки їхній здатності до антагонізування рецептора 5-HT₆, визнається, що сполуки за цим винаходом є придатними для лікування розладів пізнавальної здатності, тобто розладів, що включають порушення пізнавальної здатності. Завдяки розробленим та прийнятим класифікаціям, відомим є цілий ряд розладів, які можуть лікуватись за допомогою антагоністів 5-HT₆, у той час як інші є невідомими.

Деякі з розладів до лікування за цим винаходом є не дуже чітко категоризованими та класифікованими, оскільки пізнавальна здатність є складним і, до деякої міри, слабо визначеним явищем. Загальновизнаним, однак, є те, що пізнавальна здатність включає різні "області". До цих областей належить короткочасна пам'ять, довгочасна пам'ять, робоча пам'ять, виконавча функція та увага.

Незважаючи на те, що розлади, які можуть лікуватись за цим винаходом, не мають однакового опису та класифікації у цій галузі, зрозуміло, що сполуки за цим винаходом є придатними для лікування розладів, характерною ознакою яких є порушення будь-якої з вищенаведених областей пізнавальної здатності або інших аспектів пізнавальної здатності. Таким чином, термін "розлади пізнавальної здатності" означає будь-який розлад, що характеризується порушенням однієї або декількох областей пізнавальної здатності, у тому числі, але без обмеження, короткочасної пам'яті, довгочасної пам'яті, робочої пам'яті, виконавчої функції та уваги.

Одним із розладів пізнавальної здатності до лікування за цим винаходом є пов'язане з віком погіршення пізнавальної здатності. Цей розлад не має точного визначення, однак включає погіршення областей пізнавальної здатності, зокрема, областей пам'яті та уваги, що супроводжує старіння. Іншим розладом є незначне порушення пізнавальної здатності. І, знову-таки, цей розлад не має точного визначення у цій галузі, однак включає погіршення областей пізнавальної здатності і, як гадають, є характерним для групи пацієнтів, більшість з яких має початкову стадію хвороби Альцгеймера. Крім того, результатом найрізноманітніших інсультів, у тому числі, "апоплексичного удару", ішемії, гіпоксії, запалення та інфекційних процесів, можуть бути порушення пізнавальної здатності, які, як наслідок, можуть лікуватись за цим винаходом.

Розлади, які можуть лікуватись антагоністами 5-HT₆, є відомими на цей час відповідно до розроблених та прийнятих класифікацій; ці класифікації можна знайти у різних джерелах. Зараз, наприклад, у четвертому виданні "Порадника зі статистики та діагностики психіатричних порушень" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™)) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) надаються діагностичні способи для ідентифікування багатьох розладів, опис яких у ньому наводиться. Крім того, Міжнародна Класифікація Хвороб, десяте переглянуте видання, (ICD-10), надає класифікацію багатьох розладів, опис яких у ній наводиться. Досвідченому фахівцю зрозуміло, що існують

альтернативні номенклатури, нозології та класифікаційні системи розладів, опис яких наводиться, у тому числі тих, характеристики яких у цій галузі не є точно визначеними, а також тих, опис яких наводиться у DMS-IV та ICD-10, і що термінологія та класифікаційні системи розвиваються та змінюються разом із розвитком медичної науки.

За одним із варіантів втілення цей винахід надає способи лікування розладів, які вибираються із групи, що включає: розлад пізнавальної здатності, пов'язаний із віком, незначне порушення пізнавальної здатності, депресивні розлади (у тому числі депресію, манію, маніакально-депресивні психози), психози (зокрема, шизофренію), розлади, що супроводжуються тривогою (у тому числі, зокрема, генералізований розлад, що супроводжується тривогою, розлад, що супроводжується панічним страхом та обсесивно-компульсивний розлад), ідіопатичну хворобу Паркінсона та хворобу Паркінсона, викликану лікарськими засобами, епілепсію, конвульсії, мігрень (у тому числі пульсуючий головний біль), синдром стримування від прийняття наркотичних речовин (у тому числі таких речовин, як опіати, нікотин, тютюнові вироби, алкоголь, бензодіазепіни, кокаїн, седативні засоби, снодійні засоби тощо), розлади сну (у тому числі нарколепсію), дефіцит уваги/синдром гіперактивності, розлади поведінки, розлади здатності до навчання, слабоумство (у тому числі хворобу Альцгеймера та слабоумство, викликане СНІД'ом), хорею Гентингтона, порушення пізнавальної здатності унаслідок реконструктивної артеріальної хірургії та трансплантації, інсульт, церебральну ішемію, пошкодження спинного мозку, пошкодження головного мозку, перинатальну гіпоксемію, зупинку серця та гіпоглікемічне пошкодження нервових клітин, слабоумство унаслідок судинних захворювань, поліінфарктне слабоумство, бічний аміотрофічний склероз та розсіяний склероз, що включають: введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або формули II. Тобто цей винахід надає спосіб застосування сполуки формули I та формули II або їхньої фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних із рецептором 5-HT₆.

Визнається, що терміни "лікування" та "лікувати" означають поліпшення порушення пізнавальної здатності, пов'язаного з кожним із розладів, пов'язаних із рецептором 5-HT₆, опис яких наводиться. Визнається також, що досвідчений фахівець може вплинути на розлади шляхом лікування пацієнта, уже ураженого розладами або шляхом профілактичного лікування пацієнта, який, як гадають, є сприйнятливим до таких розладів, ефективною кількістю сполуки формули I. Таким чином, терміни "лікування" та "лікувати" означають усі процеси, наслідком яких може бути уповільнення, переривання, контролювання, тимчасове або повне припинення прогресування розладів, опис яких наводиться, однак не обов'язково означають повну ліквідацію усіх симптомів, і означають також профілактичне лікування таких розладів. Наприклад, цей винахід конкретно включає лікування порушень пізнавальної здат-

ності, пов'язаних з шизофренією, інсультом, хворобою Альцгеймера та інших розладів, які описуються. Таким чином, зрозуміло, що цей винахід включає способи допоміжного лікування розладів, які описуються. Зокрема, сполуки формули I або формули II є придатними для лікування розладів пізнавальної здатності у комбінації з різноманітними терапевтичними засобами, зокрема, у комбінації з потенціовальними засобами аденілової кислоти; з типовими та атипичними антипсихотичними засобами, у тому числі оланзапіном; з різноманітними агентами, наприклад, агоністами рецептора глутамінової кислоти, агоністами N-метил-D-аспартату, інгібіторами інтерлейкінів 1-6 тощо; з холінергічними засобами, у тому числі інгібіторами холінестерази, наприклад, такрином та донепезилом, та сполуками, які пригнічують процесування амілоїдного білка, у тому числі інгібіторами процесування попередників амілоїдного білка та антитіл, спрямованих проти амілоїдних білків; з антидепресантами, у тому числі селективними інгібіторами реабсорбції серотоніну; та з анксиолітичними засобами тощо. Гадають, що вищезгадані комбінації є синергічно вигідними, оскільки забезпечують ефективність у дозах, які становлять лише невелику частину доз, що були б потрібними для досягнення такого саме ефекту з окремими компонентами.

Термін "пацієнт", який використано у цьому описі, означає теплокровну тварину, наприклад, ссавця, ураженого одним або декількома розладами, пов'язаними з рецептором 5-HT₆. Зрозуміло, що прикладами тварин, які входять до обсягу значення цього терміну, є морські свинки, собаки, кішки, пацюки, миші, коні, велика рогата худоба, вівці, свині та люди.

Термін "ефективна кількість" сполуки формули I та формули II, який використано у цьому описі, означає кількість, тобто дозу, яка є ефективною у лікуванні розладів, які описуються.

Ефективна кількість може легко визначатись штатним лікарем лікарні, як фахівцем у цій галузі, за допомогою традиційних методів та шляхом спостереження результатів, які були одержані за аналогічних обставин. При визначенні ефективної кількості дози сполуки формули I штатний лікар лікарні приймає до уваги цілий ряд факторів, у тому числі, але без обмеження: сполуку формули I або формули II до введення; одночасне введення інших лікарських засобів, у разі їх застосування; вид ссавця; його розмір, вік та загальний стан здоров'я; конкретний залучений розлад; ступінь залучення або тяжкість розладу; реакцію конкретного пацієнта; спосіб введення; характеристики біодоступності введеного препарату; вибрану схему приймання лікарського засобу; застосування інших лікарських терапій; та інші відповідні обставини.

Ефективна кількість сполуки формули I та формули II, як очікується, коливається у межах від приблизно 0,1 міліграму на кілограм маси тіла на добу (мг/кг на-добу) до приблизно 100мг/кг на добу. Кількості, яким віддається перевага, можуть визначатись фахівцем у цій галузі.

Ряду розладів до лікування за цим винаходом віддається особлива перевага.

За варіантом втілення, якому віддається перевага, цей винахід надає спосіб лікування розладів пізнавальної здатності, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I.

За іншим варіантом втілення, якому віддається перевага, цей винахід надає спосіб лікування хвороби Альцгеймера, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I.

За варіантом втілення, якому віддається перевага, цей винахід надає спосіб лікування шизофренії, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I.

У четвертому виданні "Порадника зі статистики та діагностики психіатричних порушень" (DSM-IV™) [1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.] надаються діагностичні способи для ідентифікування шизофренії та споріднених розладів, усі з яких, як припускається, конкретно включаються до обсягу цього винаходу.

За варіантом втілення, якому віддається перевага, цей винахід надає спосіб лікування мігрені, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I або формули II, або її фармацевтичної композиції.

У одному з доступних джерел діагностичних способів, Dorland's Medical Dictionary [23rd Ed., 1982, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA], мігрень визначається як симптомокомплекс періодичного головного болю, як правило, тимчасового та одностороннього, часто із дратівливістю, нудотою, блюванням, закрепом або діареєю та фотофобією. Термін "мігрень", який використано у цьому описі, означає періодичний головний біль, тимчасовий та односторонній, пов'язаний з ним дратівливість, нудоту, блювання, запор або діарею, фотофобію та інші споріднені симптоми. Досвідченому фахівцю зрозуміло, що існують альтернативні номенклатури, нозології та класифікаційні системи неврологічних та психіатричних розладів, у тому числі мігрені, і що ці системи розвиваються та змінюються разом із розвитком медичної науки.

За варіантом втілення, якому віддається перевага, цей винахід надає спосіб лікування розладів, що супроводжуються тривогою, у тому числі, зокрема, генералізованого розладу, що супроводжується тривогою, розладу, що супроводжується панічним страхом та obsесивно-компульсивного розладу, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули I.

На цей час, четверте видання "Порадника зі статистики та діагностики психіатричних порушень" (DSM-IV™) [1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.] надає діагностичні способи для ідентифікування розладів, що супроводжуються тривогою, і споріднених розладів. До них належать: розлад, що супроводжується панічним страхом з/без агорафобії, агорафобія без розладу, що супроводжується панічним страхом, специфічна фобія, соціальна фобія, obsеси-

вно-компульсивний розлад, розлад, пов'язаний із посттравматичним стресом, розлад, пов'язаний з гострим стресом, генералізований розлад, що супроводжується тривогою, розлад, що супроводжується тривогою унаслідок загального медичного стану, розлад, що супроводжується страхом, викликаним наркотичними речовинами та розлад, що супроводжується страхом невизначеного походження. Термін "тривога", який використано у цьому описі, включає лікування тих розладів, що супроводжуються тривогою та споріднених розладів, конкретний опис яких наведено у DSM-IV і термін "тривога" означає подібні розлади, які описуються у інших діагностичних джерелах.

Для розладів, опис яких наводиться, було наведено опис ряду передклінічних тваринних моделей.

Приклад В

Парадигма переляку, підсиленого страхом

Пацюки-самці лінії Sprague-Dawley масою 325-400г були закуплені від фірми Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, Індіана); тварини перед проведенням випробувань одержали тиждень акліматизаційний період. Пацюків розмістили у окремих клітках віварію з кормом та водою *ad libitum* з 12-годинним циклом освітлення/темряви; освітлення включали у період з 6:00 ранку до 18:00 вечора. Сполука Прикладу 16 входила до складу суспензії, що включала 5% етанолу, 0,5% карбоксиметилцелюлози, 0,5% Твін-80 та 99% води. Розчин 2S-2-аміно-2-(1S,2S-2-карбоксициклопропан-1-іл)-3-(ксант-9-іл)пропіонової кислоти готували у стерильній воді. Контрольні пацюки одержували придатний носій.

Випробування за парадигмою переляку, підсиленого страхом, здійснювали впродовж трьох послідовних днів. Усі три дні розпочинались із 5-хвилинного адаптаційного періоду перед початком випробувань. У перший день (вихідний рівень переляку) після адаптаційного періоду тварина піддається тридцяти випробуванням із чутним шумом (120дБ). Середня амплітуда переляку (V_{max}) використовується для розподілу тварин на групи з подібними середніми показниками перед розпочинанням кондиціонування. Другий день було витрачено на кондиціонування тварин. Кожна тварина одержувала електрошок (0,5мА, 500мсек) після 5-секундної зорової демонстрації світла, яке не виключали впродовж нанесення електрошоку. Здійснювали десять зорових демонстрацій світла і один електрошок. На третій день проводиться експериментальне випробування із введенням лікарського засобу перед випробуванням. Через 24год після кондиціонування проводять серію випробувань з експериментальним полоханням. На початку серії випробувань тварин піддають десятьма звуковим полоханням (120дБ) без зорової демонстрації світла. Після цього здійснюють 20-разове довільне випробування лише шумом і 20-разове довільне випробування шумом, якому передують зорова демонстрація світла. За виключенням перших 10 випробувань, амплітуди реакції переляку для випробувань кожного типу усереднюють для кожної тварини. Дані представлені як різниця між

випробуваннями типу світло+шум і лише шум. Різниця амплітуд реакції полохання аналізували за допомогою статистичної програми Jmp з однофакторним дисперсійним аналізом (t-критерій Стьюдента). Групові різниці розглядалися як значущі при $p < 0,05$.

Модель лабіриту з радіальними відгалуженнями може використовуватись як модель пізнавальної здатності і застосовуватись для оцінки сполук за цим винаходом.

Приклад С

Лабіринт із радіальними відгалуженнями

Для вивчення ефекту лікарських засобів на ретенцію використовували реакцію уповільненої невідповідності експериментальному завданню [Гуссінен Р. (Pussinen R.) та Сірвіо Дж. (Sirvio J.) J of Psychopharm 13: 171-179(1999); Стоблі У. (Staubli U.) та інші, Proc Natl Acad Sci 91: 777-781(1994)] у лабіринті з вісьмома радіальними відгалуженнями.

Добре навчені пацюки мали можливість одержання кормової винагороди з чотирьох довільно вибраних відгалужень лабіриту (фаза відбору зразків). Через деякий час перед пацюками з'явилося вісім відкритих відгалужень; перевіряли здатність пацюків запам'ятовувати та уникати відгалужень, до яких вони заходили раніше для одержання корму. Повторне проникнення до відгалуження, яке мало принаду під час серії відбору зразків, зараховували як контрольну помилку, у той час як проникнення до того саме відгалуження більше одного разу впродовж серії випробувань ретенції зараховували як робочу помилку. Загальна (контрольні+робочі) кількість помилок, зроблених під час випробування на ретенцію, зростала зі збільшенням періодів відстрочки. Наприклад, молоді пацюки-самці робили 0,66 (+0,4) помилки у разі 1-хвилинної відстрочки, 2 (+0,5) помилки у разі одногодинної відстрочки і 3,95 (+0,2) помилки у разі семиденної відстрочки (спостереження цієї лабораторії).

Пацюки-самці лінії Sprague-Dawley утримувались у окремих клітках із 12год циклом освітлення-темряви (світло включали о 6год ранку). Пацюки мали вільний доступ до води і їхня маса, за допомогою додаткового харчування кормом Purina Lab Chow, підтримувалась на рівні 85% маси у разі вільного споживання їжі.

Спочатку пацюків навчили розшукувати корм у кінці кожного з восьми відгалужень. Після того як пацюки досягли критерію не більше за дві помилки (тобто проникнення до одного і того саме відгалуження більше одного разу впродовж серії експериментів) впродовж трьох послідовних днів, між вибором четвертого та п'ятого відгалужень вводили однохвилинну відстрочку. Завдяки цьому тренуванню було забезпечено повне ознайомлення пацюків із процедурними аспектами завдання перед введенням будь-якого лікарського засобу. Після того як добились стабільного виконання завдання з відстрочкою (тобто впродовж трьох послідовних днів пацюки робили не більше однієї помилки), розпочали проведення випробувань із введення лікарських засобів та носіїв із семигодинною відстрочкою. Принаду кожного дня для кожного пацюка розміщали у новому наборі

відгалужень; лабіринт під час відстрочки ретельно очищали.

Під час серії експериментів із відбором зразків, кожного пацюка вміщували на центральній платформі із закритими усіма вісьмома відгалуженнями лабіринту. У чотирьох довільно вибраних відгалуженнях клали корм-приманку. Дверцята відгалужень із кормом піднімали і пацюк мав п'ять хвилин для того, щоб одержати корм у кінці кожного з чотирьох відгалужень. Після того як пацюк одержував корм, його видаляли, вводили носій або сполуки у різних дозах, і повертали назад до його клітки. Через 7 год (серія експериментів на ретенцію) пацюка знову вміщували на центральну платформу із закритим доступом до усіх восьми відгалужень. Корм-приманку знову вміщували до тих чотирьох відгалужень, у яких він знаходився під час проведення серії експериментів із відбором зразків і дверцята усіх восьми відгалужень піднімали. Пацюк мав 5хв на те, щоб добратись до цих чотирьох шматків корму. Проникнення до відгалуження, яке не мало примани або повторне проникнення до відгалуження, у якому пацюк вже побував, зараховували як помилку. Статистичну значущість ($p < 0,05$) визначали шляхом дисперсійного аналізу з повторним визначенням, з подальшим визначенням критерію Даннета для порівняння з результатами контрольних тварин.

Для порівняння експериментальних сполук зі стандартними, скополамін та такрин вводили підшкірно негайно після фази відбору зразків. Ефект скополаміну, відомого засобу, що викликає втрату пам'яті, перевіряли після триденної відстрочки, у той час як ефект такрину, інгібітору холінергастери, який використовують при лікуванні хвороби Альцгеймера, перевіряли після шестигодинної відстрочки. Скополамін ліквідував ретенцію після тригодинної відстрочки дозозалежним чином. Такрин значно поліпшував ретенцію після шестигодинної відстрочки у дозі 10мг/кг, а не 3мг/кг.

Приклад D

Збирання і накопичення даних в лабіринті з 8 радіальними відгалуженнями

Примітною характерною особливістю симптоматології початкової стадії хвороби Альцгеймера (AD) є виражене порушення декларативної пам'яті [P.B. Парке (R.W. Parks), Р.Ф. Зек (R.F. Zee), Р.С. Уілсон (R.S. Wilson) (редактори), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press стор.3-80 (1993)].

У разі прогресування хвороби, тяжко порушуються також інші області пізнавальної здатності. До ділянок головного мозку, які порушуються на початковій стадії розвитку хвороби Альцгеймера, належить гіпокамп, який є критичним нервовим субстратом для декларативної пам'яті [Уест М.Дж. (West M.J.), Коулмен П.Д. (Coleman P.D.), Флад Д.Г. (Flood D.G.), Тронкозо Дж.К. (Troncoso J.C.) Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772(1994)]. Одним із випробувань на поведінку, яке часто використовують для оцінки функції гіпокампу на

тваринних моделях, є лабіринт із 8 радіальними відгалуженнями [Олтон Д.С. (Olton D.S.) The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*, 40: 793-797 (1986)].

Пошкодження або фармакологічна блокада гіпокампу порушує виконання цього завдання. Більше того, старі тварини, як правило, виконують це завдання з помилками [Порсолт Р.Д. (Porsolt R.D.), Ру С. (Roux S.), Веттштейн Дж.Г. (Wettstein J.G.) Animal models of dementia. *Drug Development Research*, 35: 214-229(1995)].

Під час цього випробування на просторове навчання та запам'ятовування, голодного пацюка вміщували до центра лабіринту і дозволяли проходити по лабіринту у пошуках корму, який знаходився на кінці кожного розбіжного відгалуження. У цьому варіанті лабіринту пацюк навчається стратегії змінного виграшу, у якій відвідане відгалуження не замінюється. Таким чином, найефективнішою поведінкою, пов'язаною з пошуком і діставанням корму, є одноразове відвідування кожного відгалуження. Цей варіант лабіринту також включено до умов процесів загального навчання, оскільки лабіринт у перший день чотириденного експерименту є зовсім невідомим для цього пацюка.

Після прибуття, пацюків-самців лінії Sprague Dawley® розмістили у окремих клітках віварію з регулярним циклом освітлення і надали можливість акліматизування впродовж щонайменш 4 днів перед випробуваннями. Масу кожного пацюка зменшили і впродовж експерименту підтримували її на 85% рівні від звичайної. Відповідну масу тіла підтримували шляхом раціонування лабораторного корму, виходячи з віку та щоденного визначення маси тіла пацюків.

Серію експериментів розпочинали із вміщення окремого пацюка до центральної частини лабіринту, після чого усі дверцята гільотинного типу піднімали із забезпеченням вільного доступу до всіх ділянок лабіринту. Кормороздавальний бункер знаходився на кінці кожного з 8 розбіжних відгалужень і у кожному кормороздавальному бункері знаходилась одна кормова кулька. Кожну денну серію експериментів закінчували після відвідування усіх 8 кормороздавальних бункерів або коли пацюки вибивались із часового графіка (15хв у 1 день: 5хв у 2-4 дні). Кількість проникнень до відгалужень реєстрували. Помилками були повторні проникнення до відгалужень або невідвідування відгалуження впродовж часу проведення серії експериментів. Тварину виключали з досліджень, якщо вона не заходила щонайменш до одного відгалуження у 1 день, 2 відгалужень на 2 день та щонайменш 4 відгалужень на 3 та 4 дні.

Кожного пацюка псевдодовільно призначали до групи, яка одержувала носій або лікарський засіб, і впродовж експериментального періоду він піддавався однакової обробці. Носій складався з 5% розчину аравійської камеди у стерильній воді. Впорскування здійснювались підшкірно за 20-30хв перед кожною денною серією експериментів.

Під час виконання цього завдання зі збиран-

ня і накопичення даних, тварини, яким вводили носій, не демонстрували постійного значного накопичення даних із вивчення лабіринту, порівняно з кількістю помилок, скоєних у 1 день. Ми встановили, що ефект сполук, які полегшують накопичення даних із вивчення лабіринту, часто спостерігається лише з четвертого дня навчання. Таким чином, результати представляли собою повну кількість помилок на 4 день для усіх експериментальних груп.

Основна довідкова література:

1. Branchek, T.A., et al. (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 319-34.
2. Monsma, F.J., Jr., et al. (1993). *Moř Pharmacol* 43(3): 320-7.
3. Ruat, M., et al. (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 268-76.
4. Kohen, R., et al. (1996). *J Neurochem* 66(1): 47-56.
5. Ward, R.P., et al. (1996). *J Comp Neurol* 370(3): 405-14.
6. Ward, R.P., et al. (1995). *Neuroscience* 64(4): 1105-11.
7. Gerard, C, et al. (1997). *Brain Res* 746(1-2): 207-19.
8. Gerard, C, et al. (1996). *Synapse* 23(3): 164-73.
9. Glennon, R.A., et al. (2000). *J Med Chem* 43(5): 1011-8.
10. Roth, B.L., et al. (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10.
11. Sleight, A.J., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 124(3): 556-62.

12. Routledge, C., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7): 1606.
13. Hirst, W.D., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol. Suppl.* (in press).
14. Hirst, W.D., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130: 1597.
15. Bourson, A., et al. (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1): 173-80.
16. Bentley, J.C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 126(7): 1537-42.
17. Bourson, A., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 125(7): 1562-6.
18. Routledge, C., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.): 21P.
19. Goldberg, T.E., et al. (1993). *Br J Psychiatry* 162: 43-8.
20. Hagger, C., et al. (1993). *Biol Psychiatry* 34(10): 702-12.
21. Lee, M.A., et al. (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 82-7.
22. Purdon, S.E., et al. (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3): 249-58.
23. Parada, M.A., et al. (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281(1): 582-8.
24. Rogers, D.C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L.A., et al. (2000). *Br J Pharmacol* 130(1): 23-6.
26. Dudkin, K.N., et al. (1996). *Neurosci Behav Physiol* 26(6): 545-51.
27. Koechlin, E., et al. (1999). *Nature* 399(6732): 148-51.