



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39866 (13) C2

(51) 7 C07D417/14, 413/14, A61K31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ ІНДОЛУ, ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

(21) 94095775

(22) 03.03.1993

(24) 16.07.2001

(31) 07/846.640

(32) 05.03.1992

(33) US

(86) PCT/US93/01667, 03.03.1993

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Мейкор Джон Е., US, Новаковскі Йоланта Т., US

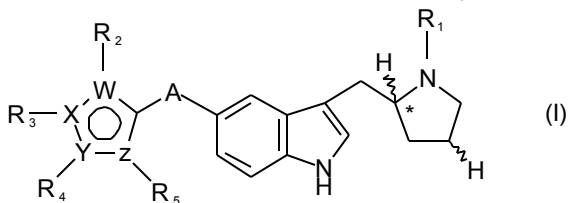
(73) Пфайзер Інк., US

(56) 1. EP 0497512, 1992.

2. EP 0438230, 1991.

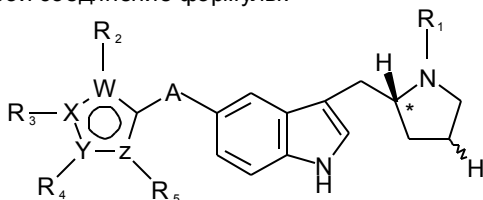
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1988. - Ч. 1. - С. 433.

(57) 1. Производные индола общей формулы I:



где А - прямая связь или С₁-С₄-алкил, R₁ - водород или С₁-С₆-алкил, W, X, Y, Z, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y или Z является азотом, один из R₂, R₃, R₄ и R₅ представляет С₁-С₆-алкил, фенил, С₁-С₃-алкилфенил, а другие - водород, причем указанный фенил возможно замещен С₁-С₄-алкилом, галогеном, С₁-С₄-алкоксигруппой, гидроксилом, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Производное индола по п. 1, представляющее собой соединение формулы:



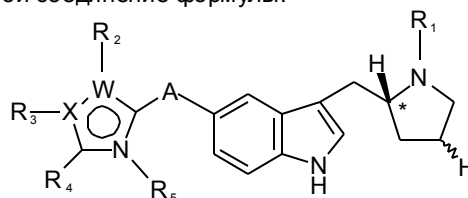
где значения А, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, W, Y, X и Z указаны в п. 1.

3. Производное индола по п. 2, представляющее собой цис-эпимер.

4. Производное индола по п. 1, где R₁ - водород или С₁-С₄-алкил, Z - азот, Y - углерод, W и X, каж-

дый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод.

5. Производное индола по п. 4, представляющее собой соединение формулы:



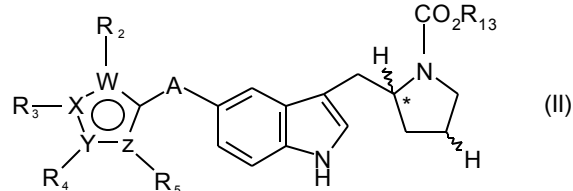
где значения А, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X и W указаны в п. 4.

6. Производное индола по п. 5, представляющее собой цис-эпимер.

7. Производное индола по п. 1, представляющее собой соединение, выбранное из: (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола, (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индола, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индола, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индола и (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индола.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью 5HT₁ агонистов, содержащая активный компонент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного компонента она содержит эффективное количество соединения по п. 1.

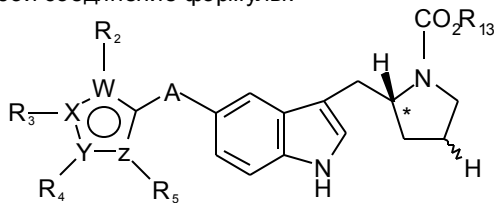
9. Производные индола формулы II:



где А - прямая связь или С₁-С₄-алкил, W, X, Y и Z, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод, при условии, что по меньшей мере, один из W, X, Y или Z является азотом, один из R₂, R₃, R₄ и R₅ - С₁-С₆-алкил, фенил, С₁-С₃-алкилфенил, а другие - водород, R₁₃ - алкилфенил, причем указанный фенил возможно замещен

C₁-C₄-алкилом, галогеном, C₁-C₄-алкоксигруппой, гидроксилом, являющиеся промежуточными соединениями для получения соединений формулы I.

10. Производное индола по п. 9, представляющее собой соединение формулы:

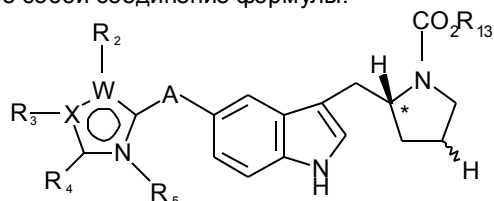


где значения A, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₃, W, X, Y и Z указаны в п. 9.

11. Производное индола по п. 10, представляющее собой цис-эпимер.

12. Производное индола по п. 9, где Z - азот, Y - углерод, W и X, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод.

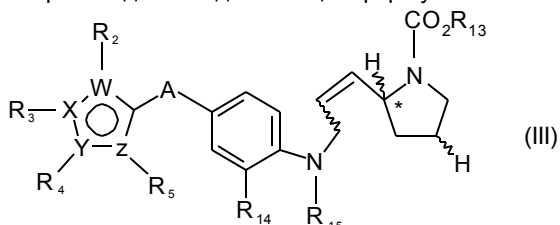
13. Производное индола по п. 12, представляющее собой соединение формулы:



где значения A, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₃, W и X указаны в п. 12.

14. Производное индола по п. 13, представляющее собой цис-эпимер.

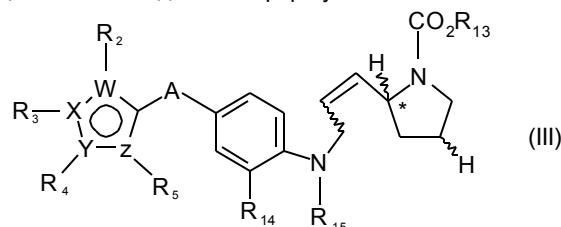
15. Производные индола общей формулы III:



где A - прямая связь или C₁-C₄-алкил, W, X, Y и Z, каждый независимо, представляет кислород, серу,

азот или углерод, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y или Z является азотом, один из R₂, R₃, R₄ и R₅ - C₁-C₆-алкил, фенил, C₁-C₃-алкилфенил, а другие - водород, R₁₃ - алкилфенил, R₁₄ - галоген, R₁₅ представляет COCF₃, являющиеся промежуточными соединениями для получения соединений формулы I.

16. Производное индола по п. 15, представляющее собой соединение формулы:

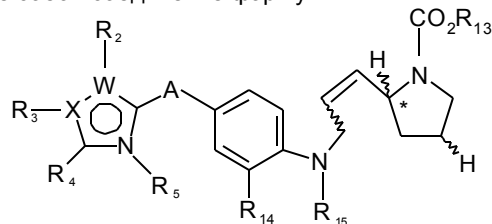


где значения A, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₃, R₁₄, R₁₅, W, X, Y и Z указаны в п. 15.

17. Производное индола по п. 16, представляющее собой цис-эпимер.

18. Производное индола по п. 15, где Z - азот, Y - углерод, W и X, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод.

19. Производное индола по п. 18, представляющее собой соединение формулы:



где значения A, R₂, R₃, R₄, R₅, R₁₃, R₁₄, R₁₅, W и X указаны в п. 18.

20. Производное индола по п. 19, представляющее собой цис-эпимер.

21. Способ лечения заболеваний, вызванных недостаточной серотонинергической нейротрансмиссией, **отличающийся** тем, что вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, определенное количество соединения по п. 1, эффективное для лечения такого состояния.

Изобретение относится к производным индола, способам и полупродуктам их получения, содержащим их фармацевтическим композициям и к их медицинскому применению. Активные соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения мигрени и других заболеваний.

В патентах США № 4839377 и 4855314, а также в Европейской заявке на патент, публ. № 313397, ссылаются на замещенные в 5-положении 3-аминоалкилиндолы. Сообщается, что эти соединения могут быть использованы для лечения мигрени.

В Британской патентной заявке 040279 ссылаются на 3-аминоалкил-1H-индол-5-тиоамиды и карбоксамиды. Сообщается, что эти соединения

могут быть использованы для лечения гипертонии, болезни Реймо и мигрени.

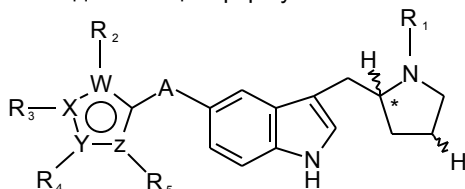
В Европейской заявке на патент, публ. № 303506, ссылаются на 3-полигидропиридил-5-замещенные 1H-индолы. Сообщается, что эти соединения обладают сродством к рецептору 5-HT₁ и сосудосуживающим действием и могут быть использованы для лечения мигрени.

В Европейской заявке на патент, публ. № 35477, ссылаются на N-пиперидинил: индолил: этил-алкансульфонамидные производные. Сообщается, что эти соединения обладают сродством к рецептору 5-HT₁ и сосудосуживающим действием и могут быть использованы для лечения мозговой боли.

В Европейской заявке на патент, публ. № 438230, 494774 и 497512, ссылаются на заме-

ценные индольной группой пятичленные гетероароматические соединения. Сообщается, что эти соединения обладают активностью, обусловленной сродством к рецептору типа 5-HT₁, и могут быть использованы для лечения мигрени и других нарушений, для которых указаны вещества, обладающие селективным сродством к этим рецепторам.

Настоящее изобретение относится к производным индола общей формулы I

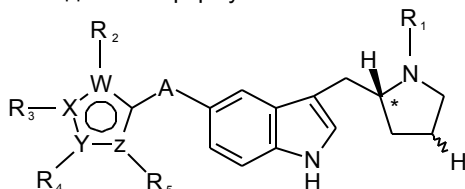


где A - прямая связь или C₁-C₄-алкил; R₁ - водород или C₁-C₆-алкил; W, X, Y и Z, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y или Z является азотом; один из R₂, R₃, R₄ и R₅ представляет C₁-C₆-алкил, фенил, C₁-C₃-алкилфенил, а другие - водород, причем указанный фенил возможно замещен C₁-C₄-алкилом, галогеном, C₁-C₄-алкоксигруппой, гидроксилом; а также его фармацевтически приемлемые соли.

Данные соединения обладают агонистической 5-HT₁ активностью и могут использоваться при лечении мигрени и других заболеваний.

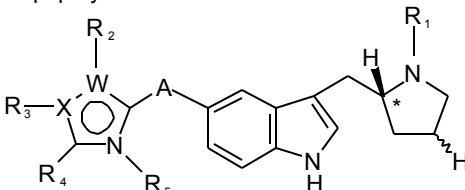
Соединения по изобретению включают все оптические изомеры формулы I (например, R- и S-конфигурации при любом хиральном центре) и их рацемические, диастереомерные или эимерные смеси.

Например, производное индола представляет собой соединение формулы I



где значения A, R₁-R₅, W, X, Y и Z указаны выше, и оно предпочтительно представляет собой цис-эпимер.

Предпочтительными являются производные индола, где R₁ - водород или C₁-C₄-алкил, Z - азот, Y - углерод, W и X каждый независимо представляет кислород, серу, азот или углерод, например, производное индола представляет собой соединение формулы



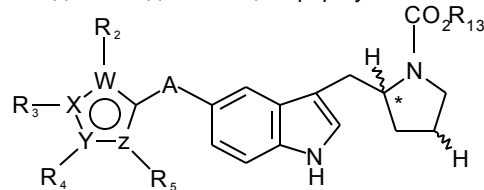
и оно предпочтительно представляет собой цис-эпимер.

Особенно предпочтительны следующие соединения: (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол, (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индол, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индол,

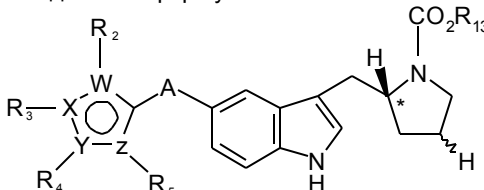
ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индол, (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1H-индол, и (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индол.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, обладающей агонистической 5-HT₁ активностью, которая содержит эффективное количество производного индола общей формулы I, указанного выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится также к производным индола общей формулы II

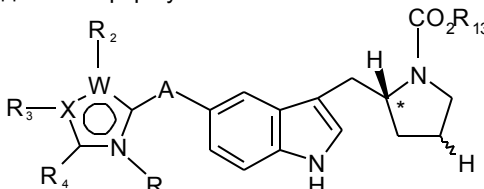


где A - прямая связь или C₁-C₄-алкил; W, X, Y и Z, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z является азотом; один из R₂-R₅ C₁-C₆-алкил, фенил, C₁-C₃-алкилфенил, а другие - водород; R₁₃ - алкилфенил, причем указанный фенил возможно замещен C₁-C₄-алкилом, галогеном, C₁-C₄-алкоксигруппой, гидроксилом, например, производное индола представляет собой соединение формулы II



где значения R₂-R₅, R₁₃, W, X, Y и Z указаны выше, и оно предпочтительно представляет собой цис-эпимер.

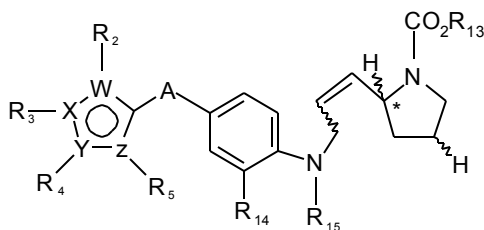
Из соединений общей формулы II предпочтительными являются производные индола, где Z - азот, Y - углерод, W и X каждый независимо представляет кислород, серу, азот или углерод, например, производное индола представляет собой соединение формулы II



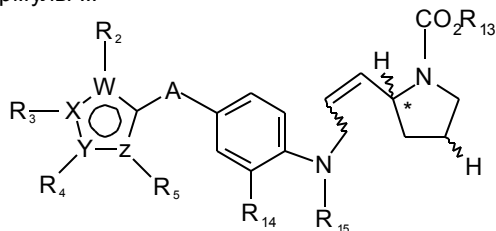
и оно предпочтительно представляет собой цис-эпимер.

Соединения формулы II могут использоваться в качестве промежуточных продуктов при получении производных индола общей формулы I.

Настоящее изобретение относится также к производным индола общей формулы III

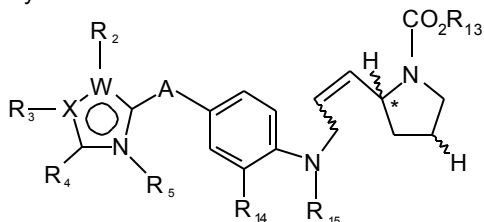


где A - прямая связь или C₁-C₄-алкил; W, X, Y, Z, каждый независимо, представляет кислород, серу, азот или углерод при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y или Z является азотом; один из R₂-R₅ - C₁-C₆-алкил, фенил, C₁-C₃-алкилфенил, а другие - водород; R₁₃ - алкилфенил; R₁₄ - галоген; R₁₅ представляет COCF₃, например, производное индола представляет собой соединение формулы III



где значения R₂-R₅, R₁₃-R₁₅, W, X, Y и Z указаны выше, предпочтительно оно представляет собой цис-эпимер.

Из соединений общей формулы III предпочтительно производные индола, где Z - азот, Y - углерод, W и X каждый независимо представляет кислород, серу, азот или углерод, например, производное индола представляет собой соединение формулы III

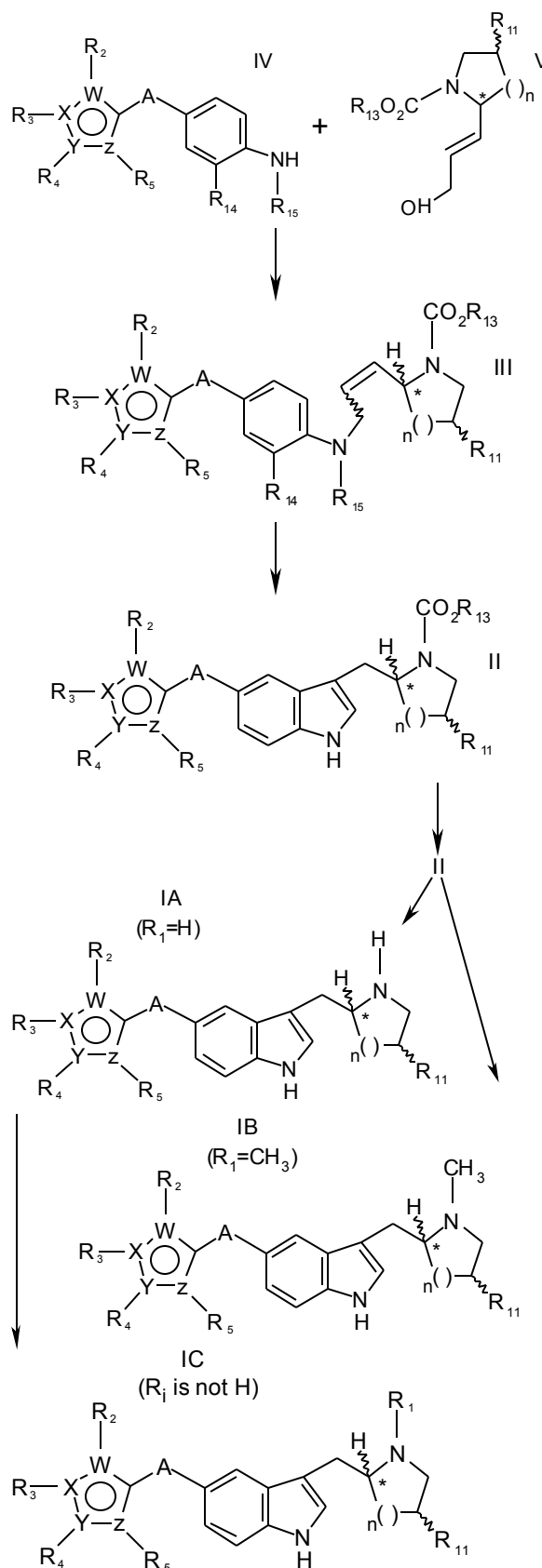


предпочтительно оно представляет собой цис-эпимер.

Соединения формулы III могут использоваться в качестве промежуточных продуктов при получении производных индола формулы II.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения состояния, выбранного из числа следующих: гипертония, депрессия, тревожность, нарушения в пищевом поведении, ожирение, токсикомания, "гистаминовая" головная боль, мигрень, боль, хроническая пароксизмальная гемикрания и головная боль, связанные с сосудистыми нарушениями, которая содержит определенное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, эффективное для лечения данного состояния, а также фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения по настоящему изобретению получают по следующей реакционной схеме:



Соединения по формуле III могут быть получены реакцией сочетания Мицунобу соединений с формулами IV и V, где n, A, W, X, Y, Z, R₂-R₅, R₁₁-R₁₅ определены выше, с использованием фосфина и азодикарбоксилата в подходящем растворителе. В число подходящих фосфинов входят

триалкилфосфины и триарилфосфины, предпочтительно использовать трифенилфосфин. Подходящие азодикарбоксилаты включают диалкилазодикарбоксилаты, предпочтительно диэтилазодикарбоксилат. В число подходящих растворителей входят хлористый метилен, простые эфиры (тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и 1,4-диоксан), N,N-диметилформамид и ацетонитрил. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 65°C, предпочтительно при приблизительно 25°C.

Соединения с формулой II могут быть получены катализируемой переходными металлами реакцией циклизации соединений с формулой III, где n, A, W, X, Y, Z, R₂-R₅, R₁₁ и R₁₃ определены выше, R₁₄ - галоген (предпочтительно бром или йод), а R₁₅ представляет -COCF₃, -SO₂CH₃, -SO₂Ph или -CO₂C(CH₃)₃, предпочтительно трифторметилацетил [-COCF₃], в подходящем инертном растворителе, в присутствии межфазного катализатора и основания. Подходящие катализаторы включают соли палладия, такие как ацетат палладия (II) или хлорид палладия (II) (предпочтительно ацетат палладия) и соли родия, такие как трис(трифенил)родий (I) хлорид. Подходящие растворители включают N,N-диметилформамид, ацетонитрил и N-метилпирролидин. Предпочтительным растворителем является N,N-диметилформамид. Подходящие межфазные катализаторы включают галогениды тетраалкиламмония, предпочтительным является тетра-н-бутиламмонийхлорид. Подходящие основания включают третичные амины, кислый карбонат натрия и карбонат натрия. Предпочтительным основанием является триэтиламин.

Реакцию проводят при температуре от около 60°C до около 180°C, предпочтительно от около 80°C до около 100°C.

Соединения с формулой IB (R₁=-CH₃) получают путем гидридного восстановления соединения с формулой II, где n, A, W, X, Y, Z, R₂-R₅ определены выше, а R₁₃ выбран из C₁-C₆-алкила, арила и алкиларила (предпочтительно бензила), гидридным восстанавливающим реагентом в инертном растворителе. Подходящие гидридные восстанавливающие реагенты включают литийалюминийгидрид, диборан, боргидрид лития и амид натрия. Предпочтительным реагентом является литийалюминийгидрид. Подходящие растворители включают простые эфиры, также как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Восстановление проводят при температуре от около 30°C до около 100°C, предпочтительно от около 65°C до около 70°C.

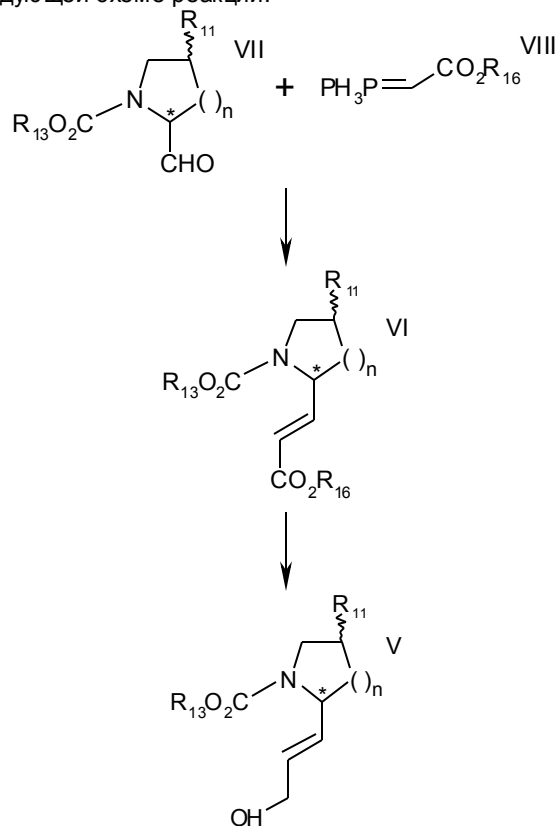
Соединения с формулой IA (R₁=H) получают путем каталитического восстановления соединения с формулой II, где n, A, W, X, Y, I, R₂-R₅ и R₁₃ определены выше, в атмосфере водорода, предпочтительно при давлении от около 1 до около 3 атмосфер, или при использовании источника водорода, такого как формиат аммония или муравьиная кислота в инертном растворителе. Подходящие катализаторы включают палладий на угле, никель Ренея и оксид платины. Предпочтительным катализатором является палладий на угле.

Подходящие растворители включают C₁-C₆-спирты, N,N-диметилформамид, этилацетат и ацетонитрил. Предпочтительным растворителем является этанол.

Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 60°C, предпочтительно при приблизительно 25°C.

Соединения с формулой IC (R₁≠H) также получают алкилированием соединения с формулой IA (R₁=H), где R₂-R₅, R₁₁, W, X, Y, Z, A и n определены выше, алкилирующим реагентом с формулой R₁-УГ и основанием в инертном растворителе, где УГ - подходящая уходящая группа, а R₁ определен выше, но не водород. Примеры подходящих уходящих групп включают -I, -Br, -Cl, -OSO₂Ph, -OSO₂CH₃ и -OSO₂CF₃. Подходящие алкилирующие реагенты включают галоидалкилы (хлориды, бромиды или иодиды), алкилтозилаты, алкилметзилаты, алкилтрифталаты, α,β-ненасыщенные кетоны, α,β-ненасыщенные сложные эфиры, α,β-ненасыщенные амиды, α,β-ненасыщенные нитрилы. Предпочтительными являются галоидалкилы (йодиды). Подходящие растворители включают хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетонитрил, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан, N,N-диметилформамид, этанол, пропанол и метанол. Предпочтительным растворителем является ацетонитрил. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 150°C, предпочтительно от около 25°C до около 65°C.

Соединения с формулой V получают по следующей схеме реакций:



Соединения с формулой VI могут быть получены с использованием реакции Виттига в подходящем растворителе, в которой участвуют соединения с формулами VII и VIII, где n и R₁₃ опреде-

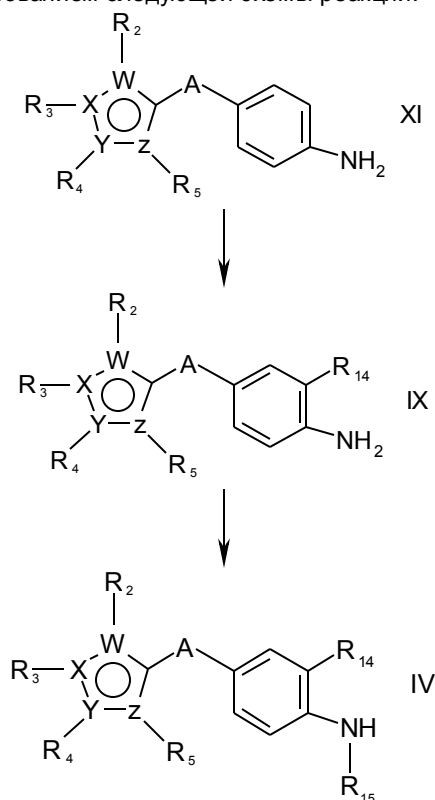
лены выше. R_{16} представляет C_1 - C_6 -алкил, арил или алкиларил. Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Реакцию проводят при температуре от около -78°C до около 30°C , предпочтительно примерно при -78°C .

Соединения с формулой V могут быть получены путем гидридного восстановления соединения с формулой VI, где n, R_{13} и R_{16} определены выше, гидридным восстанавливающим реагентом в инертном растворителе. Подходящие гидридные восстанавливающие реагенты включают литий-алюминийгидрид, боргидрид лития, боргидрид натрия и гидрид диизобутилалюминия. Предпочтительным реагентом является гидрид диизобутилалюминия. Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Восстановление проводят при температуре от около -100°C до около 0°C , предпочтительно от около -80°C до около -70°C .

Соединение с формулой VII может быть получено способами, известными специалистам, например, приведенными в работах S. Kiyooka, et al. J. Org. Chem., 5409 (1989) и Y. Hamado, et al., Chem. Pharm. Bull., 1921 (1982).

Соединения с формулой VIII либо коммерчески доступны, либо могут быть получены способами, известными специалистам, например приведенными в L. Fieser and M. Fieser, Reagent Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, vol. 1, p. 112 (1867).

Соединения с формулой IV получают с использованием следующей схемы реакций:



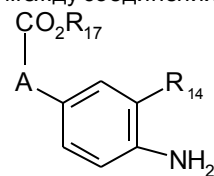
Соединения с формулой IX могут быть получены путем реакции соединения с формулой XI, где A, W, X, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 и R_5 определены выше, с хлором, бромом или йодом в подходящем растворителе в присутствии подходящего основания. Предпочтительной является реакция с бромом. Подходящие растворители включают C_1 - C_6 -спирты, хлористый метилен, хлороформ, или четыреххлористый углерод. Предпочтительным растворителем является метанол. Подходящие основания включают триэтиламин, пиридин, карбонат натрия и кислый карбонат натрия. Предпочтительным основанием является кислый карбонат натрия. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 65°C , предпочтительно при приблизительно 25°C .

Соединения с формулой IV могут быть получены путем реакции соединения с формулой IX, где A, W, X, Y, Z, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_{14} определены выше, с хлорангидридом или симметричным ангидридом кислоты с формулой $R_{15}\text{CO}_2\text{H}$ в подходящем растворителе в присутствии подходящего основания. Предпочтительным хлорангидридом или ангидридом кислоты является ангидрид трифторуксусной кислоты. Подходящие растворители включают хлористый метилен, хлороформ, а также простые эфиры, включающие тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и 1,4-диоксан. Предпочтительным растворителем является хлористый метилен.

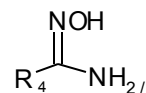
Подходящие основания включают триэтиламин, пиридин и кислый карбонат натрия. Предпочтительным основанием является пиридин. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 65°C , предпочтительно или приблизительно 25°C .

Соединения с формулой XI могут быть получены с использованием методов, известных специалистам, например таких, как описанные в Европейской заявке на патент, публ. № 0438230 A2.

Соединения с формулой IX, где W - кислород, X и Z - азот, а Y - углерод, также могут быть получены реакцией между соединениями формулы XII



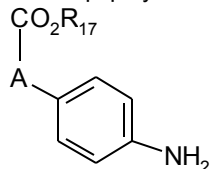
и формулы XIII



где A, R_4 , R_{12} определены выше, R_{17} - C_1 - C_6 -алкил или арил, в инертном растворителе в присутствии основания (см.: P. Sauerberg, et al., J. Med. Chem., 687 (1991), G. A. Showell, J. Med., Chem., 1086 (1991) и Европейская заявка на патент, публ. № 0438230 A2). Подходящие растворители включают простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и диэтиловый эфир, а также хлористый метилен, хлороформ, четыреххлористый углерод и C_1 - C_6 -спирты. Предпочтительным растворителем является тетрагидрофуран. Подходящие основания включают металлический натрий, гидрид натрия, гидрид калия и трет-бутоксид ка-

лия. Предпочтительным основанием является гидрид натрия. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до 101°C, предпочтительно при около 66°C.

Соединения с формулой XII, если они не являются коммерчески доступными, можно получить реакцией соединения формулы XIV



где A и R₁₇ определены выше, с хлором, бромом или йодом в подходящем растворителе в присутствии подходящего основания. Предпочтительной является реакция с бромом. Подходящие растворители включают C₁-C₆-спирты, хлористый метилен, хлороформ или четыреххлористый углерод. Предпочтительным растворителем является метанол. Подходящие основания включают триэтиламин, пиридин, карбонат натрия и кислый карбонат натрия. Предпочтительным основанием является кислый карбонат натрия. Реакцию проводят при температуре от около 0°C до около 65°C, наиболее предпочтительно при около 25°C.

Соединения с формулой XIII могут быть получены способами, известными специалистам, например таким, как описано в C. L. Bell et al., J. Org. Chem., 2873 (1964).

Соединения с формулой XIV либо доступны в продаже, либо их можно получить с использованием способов, известных специалистам, например описанного в E Ferber, et al., Chem. Ber., 839 (1939).

Соединения с формулой I, которые по своей природе являются основаниями, способны образовывать большое разнообразие различных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемы для применения к животным, на практике часто желательно вначале выделить соединение с формулой I из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто перевести последнюю обратно в свободное основание путем обработки щелочным реагентом, после чего превратить свободное основание в фармацевтически приемлемую соль с кислотой. Соли с кислотами основных соединений по данному изобретению легко получают путем обработки основных соединений существенно эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. При осторожном упаривании раствора получается желаемая твердая соль.

Кислоты, используемые для получения фармацевтически приемлемых солей основных соединений по данному изобретению, образуют нетоксичные соли, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или кислый цитрат, тартрат или битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфо-

нат и памоат (т. е. 1,1-метилен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат).

Те соединения с формулой I, которые по природе также являются кислотами, то есть если R₂ содержит карбоксил, могут образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли с щелочными и щелочноземельными металлами, в частности соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными методами. К химическим основаниям, используемым в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по данному изобретению, относятся те, которые образуют нетоксичные основные соли с описанными здесь кислотными соединениями с формулой I. Эти нетоксичные основные соли включают производные фармакологически приемлемых катионов, таких как натрий, калий, кальций, магний и т. д. Эти соли могут быть легко получены путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желательные фармакологически приемлемые катионы с последующим упариванием полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Они также могут быть получены альтернативным путем, смешиванием растворов кислотных соединений и алкоксида желаемого щелочного металла в низших спиртах с последующим выпариванием полученного раствора досуха так, как было описано выше. В любом случае предпочтительно использовать стехиометрические количества реагентов для обеспечения полноты реакции с максимальным выходом желаемого конечного продукта.

Соединения с формулой I и их фармацевтически приемлемые соли (далее также называемые активными соединениями по изобретению) могут использоваться как психотерапевтические средства, обладают потенциальным сродством к серотонину (5-HT₁) и могут применяться при лечении депрессии, тревожности, нарушений в пищевом поведении, ожирении, токсикомании, "гистаминовой" головной боли, мигрени, хронической пароксизмальной гемикрании и головной боли, связанных с сосудистыми нарушениями, боли и других заболеваний, вызванных недостаточной серотонергической нейротрансмиссией. Соединения также могут использоваться как антигипертензивные и сосудорасширяющие средства центрального действия. Оценка активных соединений по изобретению как средств против мигрени может быть осуществлена путем определения степени маскирования ими суматриптана при контакте с изолированным участком подкожной вены собаки (P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)). Этот эффект может быть блокирован метиоптепином, известным антагонистом серотонина. Известно, что суматриптан используется при лечении мигрени и вызывает селективное увеличение каротидной сосудистой устойчивости у анестезированной собаки. Было высказано предположение (W. Fenwick et al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)), что это является основой его эффективности.

Активность, связанная со сродством к серотонину 5-HT₁, может быть измерена в тестах на связывание с рецептором *ин витро*, как было описано

для рецептора 5-HT_{1A} с использованием в качестве источника рецептора коры головного мозга крысы и [³H]-8-OH-DPAT в качестве радиолганда (D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., vol. 118, 13 (1985) и как было описано для рецептора 5-HT_{1D} с использованием бычьего каудата в качестве источника рецептора и [³H] серотонина в качестве радиолганда (R. E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, vol. 7, 894 (1987)). Активность, связанная со сродством к 5-HT₁ при любом тесте на связывание, определяется агентами с величинами сродства (1C₅₀) 250 нМ или менее.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемого носителя. Таким образом, активные соединения по изобретению могут быть приспособлены для перорального, ротового, внутриносового, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального применения, или в форме, подходящей для применения путем ингаляции или инсuffляции.

Для перорального применения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, таблеток или капсул, изготовленных обычными средствами с фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими как связующие агенты (например, прежелатизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксидпропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или фосфат кальция), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или кремнезем); агенты, вызывающие дезинтеграцию (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликоля крахмала); или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки могут быть хорошо известными способами нанесены покрытия. Жидкие препараты для перорального применения могут быть, например, в виде растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть в виде сухого продукта, предназначенного для смешивания с водой или другой подходящей средой перед применением. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными средствами и содержать фармацевтически приемлемые добавки, такие как суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгирующие агенты (например, лецитин или аравийская камедь); неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт) и консервирующие средства (например, метил- или пропилгидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Композиция для ротового применения может иметь форму таблеток или лепешек, приготовленных обычным способом.

Активные соединения по изобретению могут быть приготовлены в форме для парентерального применения путем инъекций, включая обычную технику катетеризирования или вливания. Композиции для инъекций могут размещаться в формах с единичными дозами, например в ампулах, или в многодозовых упаковках с добавленным стабилизатором. Композиции могут быть в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных

или водных средах, и могут содержать такие композиционные агенты, как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В альтернативных случаях активной ингредиент может быть в виде порошка, предназначенного для создания препарата с подходящим носителем, например со стерильной апиrogenной водой, перед применением.

Активные соединения по изобретению также могут быть в ректальных композициях, таких как суппозиториев или удерживающие клизмы, например содержащие обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или иные глицериды.

Активные соединения по изобретению внутриносового применения или применения путем ингаляции удобно подавать в форме раствора или суспензии из распыляющего контейнера, который сдвигается или подкачивается пациентом, либо в виде разбрызгиваемого в форме аэрозоля потока из контейнера под давлением или распылителя с применением подходящего диспергатора, например дихлордифторметана, трифторхлорметана, дихлортетрафторэтана, двуокиси углерода или иного подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть установлена путем обеспечения возможности подачи клапаном его отмеренного количества. Контейнер под давлением или распылитель могут содержать раствор или суспензию активного соединения. Капсулы и гильзы (изготовленные, например, из желатины) для применения в ингаляторе или инсuffляторе могут содержать порошкообразную смесь соединения по изобретению и подходящую порошкообразную основу, такую как лактоза или крахмал.

Предлагаемая доза активных соединений по изобретению для перорального, парентерального или ротового применения для среднего взрослого человека при лечении вышеупомянутых состояний (например, мигрени) составляет 0,1-200 мг активного ингредиента на единичную дозу, которая может применяться, например, 1-4 раза в день.

Аэрозольные композиции для лечения вышеупомянутых состояний (например, мигрени) для среднего взрослого человека предпочтительно составляются так, чтобы каждая отмеренная доза или "выхлоп" аэрозоля содержала от 20 до 1000 мкг соединения по изобретению. Суммарная дневная доза в аэрозоле будет в диапазоне от 100 мкг до 10 мг. В день возможно несколько применений, например 2, 3, 4 или 8 раз, с подачей, например, 1, 2 или 3 доз каждый раз.

Следующие примеры иллюстрируют получение соединений по настоящему изобретению. Температуры плавления приведены без коррекции. Данные ЯМР приведены в миллионах долей (δ) и отнесены к лок-сигналу дейтерия от растворителя образца. Удельные вращения измеряли при комнатной температуре с использованием D линии натрия (589 нм). Если не оговорено иное, все масс-спектры измерялись в условиях электронного удара (E1, 70 эВ).

Продажные реагенты использовались без дополнительной очистки. Хроматография обозначает колоночную хроматографию, которая осуществлялась на 32-63 мкм силикагеле и проводилась в условиях давления азота (флеш-хроматография).

Комнатная температура обозначает 20-25°C.

Пример 1. Общая методика гидридного восстановления 3-(N-бензилокси-карбонил-пирролидин-2-илметил)-1Н-индолов с образованием 3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индолов

К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (0,152 г, 4,00 ммоль, 2 экв.) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C быстро добавляли раствор 3-(N-бензилоксикарбонил-пирролидин-2-илметил)-1Н-индола (2,00 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и последовательно добавляли воду (0,25 мл), 15%-ный водный раствор гидроксида натрия (0,25 мл) и опять воду (0,75 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Осадок подвергался колоночной хроматографии с использованием силикагеля (примерно 50 г) и элюирования раствором хлористый метилен : метанол : гидроксид аммония [9: 1: 0,1] или иной подходящей системой растворителей; в результате получен соответствующий 3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

По данной методике были получены следующие соединения.

А. (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовали (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол. Хроматографией с использованием 5%-ного раствора триэтиламина в этилацетате получено названное соединение (71%) в виде белого твердого вещества:

т. пл. 146,0-148,0°C; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 169,8, 157,1, 139,3, 137,3, 129,2, 128,5, 128,0, 126,4, 125,7, 123,2, 121,2, 117,6, 114,8, 113,2, 111,5, 66,6, 57,5, 40,8, 38,1, 31,4, 29,6, 21,9;

МСНР (масс-спектрометрия низкого разрешения, m/z , относительная интенсивность) 387 (M^+ , 4), 303(34), 155(30), 147(17), 115(18), 85(63), 84(100), 83(57); $[\alpha]_D^{25} = +68^\circ$ (CHCl_3 , $c=1,0$).

Анализ: рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$: С 73,54; Н 6,56; N 10,72. Найдено: С 73,50; Н 6,53; N 10,57.

Б. (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовали (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(N-бензилоксикарбонил-пирролидин-2-илметил)-1Н-индол. Колоночной хроматографией, как было описано выше, получено названное соединение (34%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,48 (с, 1Н) 8,36 (с, 1Н), 7,91 (дд, J = 8 и 2 Гц, 1Н), 7,43 - 7,25 (м, 6Н), 7,12 (с, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 3,28 - 3,15 (м, 2Н), 2,77 - 2,68 (м, 1Н), 2,53 (м, 1Н), 2,46 (с, 3Н), 2,26 (к, J = 8 Гц, 1Н), 1,92 - 1,74 (м, 2Н), 1,74 - 1,54 (м, 2Н); МСНР (масс-спектрометрия высокого разрешения), рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ 372.1945, найдено 372.1978.

В. (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовали (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол. Колоночной хромато-

графией, как было описано выше, получено названное соединение (24%) в виде бежевой смолы: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,10 (ш. с, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,34 - 7,18 (м, 6Н), 7,08 (дд, J=8 и 2 Гц, 1Н), 7,04 (ш. с, 1Н), 4,25 (с, 2Н), 4,01 (с, 2Н), 3,22 - 3,07 (м, 2Н), 2,66 - 2,55 (м, 1Н), 2,54 - 2,43 (м, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 2,24 (к, J=8 Гц, 1Н), 1,86 - 1,69 (м, 2Н), 1,68 - 1,50 (м, 2Н); МСНР рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ 386.2070, найдено 386.2074.

Пример 2. Общая методика каталитического восстановления 3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индолов с образованием 3-(пирролидин-2-илметил)-1Н-индолов.

Смесь 3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индола (2,00 ммоль) и 10% палладия на угле (0,20 г) в абсолютном этаноле (15 мл) трясали в атмосфере водорода (3 атм) в течение 4-24 часов в зависимости от субстрата. Полученную реакционную смесь фильтровали через кизельгур и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Осадок подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 10 г) и элюирования раствором хлористый метилен : метанол : гидроксид аммония [8: 2: 0,2] или иной подходящей системой растворителей, получали соответствующий 3-(пирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

По данной методике были получены следующие соединения.

А. (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(пирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовали (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол, и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 24 часов. Хроматографией с использованием смеси хлористый метилен: метанол : гидроксид аммония [9: 1: 0,1] получено названное соединение (12%) в виде аморфного твердого вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,1 (шир. с, NH индола), 8,17 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J = 1,6 и 8,5 Гц, 1Н), 7,35 - 7,21 (м, 6Н), 7,02 (с, 1Н), 6,67 (с, Ш), 4,22 (с, 2Н), 3,5 (шир. с, NH), 3,41 - 3,29 (м, 1Н), 3,03 - 2,73 (м, 4Н), 1,94 - 1,61 (м, 3Н), 1,49 - 1,38 (м, 1Н); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 169,9, 157,0, 139,2, 137,4, 129,2, 128,5, 127,7, 126,4, 125,5, 123,8, 121,2, 117,3, 114,3, 113,3, 111,7, 59,2, 46,0, 38,1, 31,5, 31,1, 24,9; МСНР: рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ 374.1615, найдено 374,1691.

Пример 3. Общая методика получения 3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индолов через катализируемую палладием циклизацию 1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-галогенфенил)-N-трифторацетиламино)-пропенов

Смесь 1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-галогенфенил)-N-трифторацетиламино)пропена (2,00 ммоль), хлорида тетрабутиламония (2,00 ммоль) и ацетата палладия (II) (0,089 г, 0,40 ммоль, 0,2 экв.) в растворе триэтиламина (8 мл) и безводного N,N-диметилформамида (4 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Слой этилацетата удаляли и проводили экстракцию из водного слоя этилацетатом (25 мл). Органические экстракты

объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 50 г) и элюирования 40%-ным раствором этилацетата в гексане или подходящей системой растворителей; получили соответствующий 3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

По данной методике были получены следующие соединения

А. (R)-5-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовался (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен. Хроматофазией с использованием элюирования смесью этилацетата в гексанах с градиентом концентрации от 1:3 до 2:5 получено названное соединение (58%) в виде бледно-желтого пенного вещества; МСНР с ББА (масс-спектрокопия низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами, m/z , относительная интенсивность): 509 (M^+ , 37), 508 (M^+ , 100), 462 (5), 372 (8), 304 (33); МСВР с ББА: рассчитано для $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$ 509,2139, найдено 509,2106. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ этилацетат: С 71,71; Н 6,20; N 7,60. Найдено: С 71,55; Н 5,82; N 7,664.

Б. (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовался (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен.

Колоночной хроматографией с использованием вышеописанной системы растворителей получено названное вещество (74%) в виде светло-желтой смолы: $R_f=0,41$ (смесь гексан - EtOAc 50:50); МСВР - рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 493,2288, найдено 493,2240.

В. (R)-5-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол.

Использовался (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен. Колоночной хроматографией с использованием вышеописанной системы растворителей получено названное вещество (61%) в виде желтовато-коричневой смолы: $R_f=0,063$ (смесь гексан- EtOAc 50:50); МСВР: рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$ 507,2396, найдено 507,2387.

Пример 4. Общая методика получения 1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-галогенфенил)-1N-трифторацетиламино)пропенов реакцией сочетания Митсунобу 2-галоген-N-трифторацетиланилинов с 1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропеном

К перемешиваемому раствору 1-(1N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропена (формы R или S или рацемат, 2,00 ммоль), 2-галоген-N-трифторацетиланилина (2,5 ммоль, 1,25 экв.) и трифенилфосфина (0,655 г, 2,50 ммоль, 1,25 экв.) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,39 мл,

2,48 ммоль, 1,25 экв.). Реакционный раствор медленно нагревали до 25°C в течение 2 часов и затем дополнительно перемешивали при 25°C в атмосфере азота в течение 12 часов. Полученный реакционный раствор выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 150 г) и элюирования подходящей системой растворителей; получили 1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-галогенфенил)-1N-трифторацетиламино)пропен.

По данной методике были получены следующие соединения.

А. (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен.

Использовались 4-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-2-бром-1-трифторацетиланинобензол и (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропен. Хроматофазией с элюированием раствора эфира в хлористом метиле с градиентом концентрации 1-5% получено названное соединение (97%) в виде белого пенистого вещества; МСНР с ББА (m/z , относительная интенсивность): 686 (M^+ , 100), 685 (M^+ , 60), 684 (M^+ , 90), 640 (23), 578 (15), 441 (17), 371 (20); МСВР с ББА: рассчитано для $[\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}]^+$ [^{79}Br и ^{32}S] 684,1145, найдено 684,1157.

Б. (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен.

Использовались 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-бром-1-трифторацетиланинобензол и (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропен. Хроматофазией с использованием элюирования 5%-ным раствором эфира в хлористом метиле получено названное соединение (88%) в виде густого желтого масла; $R_f=0,32$ (CHCl_3); МСНР (m/z , относительная интенсивность): 669 (M^+ , 25).

В. (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-(N-(2-бром-4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)фенил)-N-трифторацетиламино)пропен.

Использовались 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-2-бром-1-трифторацетиланинобензол и (R)-1-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропен. Хроматофазией с элюированием 5%-ным раствором эфира в хлористом метиле получено названное соединение (90%) в виде густого желтого масла: $R_f=0,75$ (CHCl_3 - CH_3OH 20:1); МСНР (m/z , относительная интенсивность): 683 (M^+ , 18).

Пример 5. (R)-1 (N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-3-гидроксипропен

К перемешиваемому раствору этилового эфира (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-2-пропионовой кислоты (3,03 г, 10,00 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (75 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли раствор диизобутилалюминийгидрида (1,0 М в гексанах, 22,0 мл, 22,0 ммоль, 2,2 экв.). Полученный раствор перемешивали при -78°C в атмосфере азота в течение 30 минут. Затем реакционный раствор нагревали до комнатной температуры в течение 24 часов. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (50 мл), и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3-50 мл). Экстракты

объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии с применением смеси диэтиловый эфир - гексаны [1:1]; получали названное соединение в виде прозрачного бесцветного масла (1,41 г, 5,40 ммоль, 54%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,40 - 7,25 (м, 5H), 5,75 - 5,53 (м, 2H), 5,20 - 5,00 (м, 2H), 4,38 (шир. м, 1H), 4,06 (шир. д, $J=13,7$ Гц, 3H), 3,45 (шир. т, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,03 - 1,68 (м, 4H); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}=+34^\circ$ (MeOH, $c=1,0$); МСВР: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 261,1365, найдено 261,1356.

Пример 6. Этиловый эфир (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-ил)-2-пропионовой кислоты.

К перемешиваемому раствору N-карбобензилоксипирролидин-2-карбоксальдегида (1,17 г, 5,00 ммоль) в безводном тетрагидрофуране при -78°C порциями в виде твердого вещества добавляли (карбэтоксиметилен)-трифенилфосфоран (2,09 г, 6,00 ммоль, 1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов и затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 100 г) и при элюировании 20%-ным раствором диэтилового эфира в гексанах; получили названное соединение в виде прозрачного бесцветного масла (1,11 г, 3,65 ммоль, 73%). ^1H ЯМР (COCl_2): δ 7,34 - 7,25 (м, 5H), 6,89 - 6,76 (м, 1H), 5,88 - 5,74 (м, 1H), 5,18 - 5,05 (м, 2H), 4,60 - 4,43 (м, 1H), 4,17 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,55 - 3,40 (м, 2H), 2,11 - 2,00 (м, 1H), 1,90 - 1,75 (м, 3H), 1,28 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) (замечание: вследствие медленной инверсии азота в ЯМР-спектроскопии видны два конформера продуктов): δ 166,3, 154,7, 147,9, 147,4, 136,6, 128,4, 127,9, 120,9, 66,9, 65,8, 60,4, 58,1, 57,7, 46,8, 46,4, 31,6, 30,8, 23,6, 22,8, 22,6, 15,3, 14,2.

Пример 7. Общий синтез 2-галоген-N-трифторацетанилинов реакцией 2-галогенанилинов с ангидридом трифтаруксусной кислоты

К перемешиваемому раствору 2-галогенанилина (2,00 ммоль) и пиридина (0,18 мл, 2,22 ммоль, 1,1 экв.) в безводном хлористом метиле (10 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли ангидрид трифтаруксусной кислоты (0,31 мл, 2,19 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 3 часов. Добавляли насыщенный раствор кислого карбоната натрия (15 мл) и водную смесь экстрагировали этилацетатом (3-15 мл). Экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. При необходимости остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 50 г) и при элюировании раствором этилацетата в гексанах с градиентом концентрации; получали соответствующий 2-галоген-N-трифторацетанилин.

По данной процедуре были получены следующие соединения.

А. 4-(4-бензил-1,3-тиазол-1-ил)-2-бром-1-трифторацетиламинобензол.

Использовали 4-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-2-броманилин. Остаток после экстракции растирали в смеси диэтиловый эфир: гексаны 1:1, 10 мл и получили названное соединение (92%) в виде белого порошка: т. пл. $102,0-104,0^\circ\text{C}$; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 164,9, 158,0, 138,7, 134,1, 132,6, 130,1, 129,1, 128,6, 126,8, 126,6, 121,8, 115,2, 114,4, 38,0. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{BrN}_2\text{OS}$: С 48,99; Н 2,74; N 6,35. Найдено: С 48,72; Н 2,58; N 6,29.

Б. 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-бром-1-трифторацетиламинобензол.

Использовали 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-броманилин. Колоночной хроматографией в вышеприведенных условиях получено названное соединение (81%) в виде белого твердого вещества: т. пл. $152,0 - 153,0^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,64 (шир. с, 1H), 8,53 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=8$ и 2 Гц, 1H), 7,40 - 7,26 (м, 5H), 4,14 (с, 2H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 426 (M^+ , 85).

В. 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-2-бром-1-трифторацетиламинобензол.

Использовали 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-2-броманилин. Колоночной хроматографией в вышеприведенных условиях получено названное соединение (90%) в виде желтой смолы: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,59 (шир. с, 1H), 8,36 (шир. с, 1H), 8,22 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,24 - 7,32 (м, 5H), 4,10 (с, 2H), 4,01 (с, 2H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 440 (M^+ , 90).

Пример 8. 4-(4-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-2-броманилин.

Смесь 4-амино-3-бромбензтиоамида (1,66 г, 7,18 ммоль) и 1-хлор-3-фенилацетона (Tarhouni, R et al., Tetrahedron Letters, 835 (1984) (1,36 г, 8,07 ммоль, 1,1 экв.) в абсолютном этаноле (18 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2,5 часов. Полученную реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток разделяли между этилацетатом (20 мл) и насыщенным раствором кислого карбоната натрия (20 мл). Этилацетатный слой удаляли, и проводили экстракцию из водного слоя этилацетатом (2-20 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Оставшееся твердое вещество хроматографировали с использованием силикагеля (приблизительно 175 г) и при элюировании раствором этилацетата в гексанах с градиентом концентрации (от 1:4 до 1:1); получено названное соединение (68%) в виде бледно-желтого твердого вещества: т. пл. $110-115^\circ\text{C}$; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 166,8, 157,1, 145,6, 139,1, 130,7, 129,1, 128,6, 126,9, 126,4, 125,4, 115,3, 113,2, 109,2, 38,0. Элементный анализ: Рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$: С 55,66; Н 3,79; N 8,11. Найдено: С 55,36; Н 3,71; N 7,92.

Пример 9. 4-амино-3-бромбензтиоамид

Перемешиваемый раствор 4-амино-3-бромбензонитрила (6,92 г, 35,1 ммоль) и диэтилдитиофосфата (17,7 мл, 105 ммоль, 3 экв.) в абсолютном этаноле (160 мл) при 0°C обрабатывали газообразным хлористым водородом, подаваемым с умеренной скоростью в течение 30 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, после

чего удаляли растворитель путем выпаривания смеси при пониженном давлении. Остаток суспендировали в насыщенном растворе кислого карбоната натрия (25 мл) и проводили экстракцию из этой водной смеси этилацетатом (3-25 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали с использованием силикагеля (приблизительно 300 г) при элюировании раствором ацетона в хлористом метиле с градиентом концентрации (от 1:50 до 1:20); получили названное вещество (1,02 г, 25%) в виде аморфного желтого твердого вещества: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (шир. с, NH), 9,13 (шир. с, NH), 8,11 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=2,1$ и 8,6 Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2NH); ТСХ: R_f 0,15 (1%-ный раствор диэтилового эфира в хлористом метиле).

Пример 10. Общая методика получения 2-галоген-4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилинов или 2-галоген-4-(1,2,4-оксадиазол-5-илметил)анилинов путем конденсации соответствующих алкиловых эфиров 4-амино-3-галогенбензойных кислот или алкиловых эфиров 2-(4-амино-3-галогенфенил)уксусных кислот соответственно оксимом фенилацетамида

К перемешиваемому раствору оксима фенилацетамида (0,33 г, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ (10 мл) добавляли гидрид натрия (87 мг 60%-ной масляной дисперсии, 2 ммоль) (C. L. Bell, et al., J. Org. Chem., 2873 (1964), и полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем добавляли раствор алкилового эфира 4-амино-3-галогенбензойной кислоты или алкилового эфира 2-(4-амино-3-галогенфенил)уксусной кислоты (1 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры перед добавлением воды (10 мл). Из полученной водной смеси производили экстракцию дихлорметаном (3-25 мл). Экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографированию с использованием силикагеля (20 г) и при элюировании хлороформом; получили соответствующие 2-галоген-4-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилин или 2-галоген-4-(1,2,4-оксадиазол-5-илметил)анилин.

По этой процедуре были получены следующие соединения.

А. 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-броманилин.

Использовали метиловый эфир 4-амино-3-бромбензойной кислоты. Колоночной хроматографией в вышеуказанных условиях получено названное соединение (33%) в виде желто-коричневого твердого вещества; т. пл. 144-145°C; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,18 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8$ и 2 Гц, 1H), 7,39 - 7,25 (м, 5H), 6,77 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 330 (M^+ , 90).

Б. 4-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-илметил)-2-броманилин.

Использовали этиловый эфир 2-(4-амино-3-бромфенил)уксусной кислоты. Колоночной хроматографией в вышеуказанных условиях получено названное соединение (41%) в виде желтой смолы; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,34 - 7,24 (м, 6H), 7,00 (дд, $J=8$ и 2 Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 4,01 (с, 2H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 334 (M^+ , 15).

Пример 11. Общая методика бромирования анилинов с получением 2-броманилинов

К перемешиваемой смеси анилина (2,00 ммоль) и кислого карбоната натрия (0,21 г, 2,50 ммоль, 1,25 экв.) в метаноле (10 мл) при 0°C по каплям добавляли бром (0,113 мл, 2,19 ммоль, 1,1 экв.). Полученную реакционную смесь затем перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Затем ее выпаривали при пониженном давлении и остаток помещали в насыщенный раствор кислого карбоната натрия (10 мл). Из этой водной смеси производили экстракцию этилацетатом (3-15 мл). Экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием силикагеля (приблизительно 50 г) и при элюировании подходящей системой растворителей; получили соответствующий 2-броманилин.

По этой методике были получены следующие соединения.

А. 4-амино-3-бромбензонитрил.

Использовали 4-аминобензонитрил. Хроматографией с элюированием раствором этилацетата в гексанах с градиентом концентрации (от 1:5 до 1:3) получено названное соединение (71%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,65 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=2,1$ и 8,1 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,6 (шир. с, 2NH); ТСХ: $R_f=0,25$ (смесь этилацетат/гексаны, 1:3).

Б. Метиловый эфир 4-амино-3-бромбензойной кислоты.

Использовали метиловый эфир 4-аминобензойной кислоты. Хроматографией с элюированием раствором этилацетата в гексанах [1:4] получено названное соединение (36%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,09 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=9$ и 2 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=9$ Гц, 1H), 4,49 (шир. с, 2H), 3,84 (с, 3H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 230 (M^+ , 100).

В. Этиловый эфир 2-(4-амино-3-бромфенил)уксусной кислоты.

Использовали этиловый эфир 2-(4-аминофенил)уксусной кислоты. Хроматографией с элюированием раствором этилацетата в гексанах [1:4] получено названное соединение (25%) в виде легкого коричневого масла: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,33 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=8$ и 2 Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=8$ Гц, 1H), 4,11 (к, $J=7$ Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,23 (т, $J=7$ Гц, 3H); МСНР (m/z , относительная интенсивность) 258 (M^+ , 100).

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

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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