

Даний винахід відноситься до нових похідних бензофурану, які проявляють сильну активність у відношенні зв'язування 5-HT_{1A}-рецептора, фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, і їх застосуванню для лікування деяких психічних і неврологічних розладів. Багато які із сполук цього винаходу є також сильними інгібіторами зворотного поглинання серотоніну і, як вважають, особливо корисні для лікування депресії.

Клінічні дослідження відомих часткових агоністів 5-HT_{1A}, таких як, наприклад, буспірон (buspirone), іпсапірон (ipsapirone) і геліпон (geliprone), показали, що часткові агоністи 5-HT_{1A} є корисними при лікуванні станів страху, таких як генералізований розлад, пов'язаний зі станом страху, панічний розлад і обсесивно-компульсивний розлад (Glitz, D.A., Pohl, R., *Drugs*, 1991, 41, 11). Преклінічні дослідження показують, що повні агоністи можуть використовуватися для лікування перелічених вище розладів, пов'язаних зі станом страху (Schipper, *Human Psychopharm.*, 1991, 6, S53).

Мається також доказ, як клінічний, так і преклінічний, що підтверджує цілющу дію часткових агоністів 5-HT_{1A} у лікуванні депресії, а також розладів імпульсивного контролю й алкогольного зловживання (van Hest, *Psychopharm.*, 1992, 107, 474; Schipper et al., *Human Psychopharm.*, 1991, 6, S53; Cervo et al., *Eur. J. Pharm.*, 1988, 158, 53; Glitz, DA, Pohl, R., *Drugs*, 1991, 41, 11; Grof et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 8, 167-172; Anseau et al., *Human Psychopharmacol.*, 1993, 8, 279-283).

Агоністи і часткові агоністи 5-HT_{1A} інгібують індуквану ізоляцією агресію у самців миші, демонструючи, що ці сполуки корисні для лікування стану агресії (Sánchez et al., *Psychopharmacology*, 1993, 110, 53-59).

Крім того, агоністи 5-HT_{1A} як повідомлялося, проявляють у дослідях на тваринах активність, передбачувану для антипсихотичних ефектів (Wadenberg and Ahlenius, *J. Neural. Transm.*, 1991, 83, 43; Ahlenius, *Pharmacol. & Toxicol.*, 1989, 64, 3; Lowe et al., *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1860; New et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1147; та Martin et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1052), і, отже, можуть бути використані для лікування психічних розладів, таких як шизофренія. Проведені нещодавно дослідження показують також, що 5-HT_{1A}-рецептори важливі в серотонергічній модуляції галоперидол-індукованої каталепсії (Hicks, *Life Science*, 1990, 47, 1609), підтверджуючи припущення про те, що агоністи 5-HT_{1A} корисні в лікуванні побічних ефектів, викликаних традиційними антипсихотичними засобами, такими як, наприклад, галоперидол.

Агоністи 5-HT_{1A} проявляють нейрозахисні властивості при дослідях на гризунах щодо фокальної і загальної церебральної ішемії і, отже, можуть бути корисні для лікування станів, пов'язаних з ішемічною хворобою (Prehn, *Eur. J. Pharm.*, 1991, 203, 213).

Були представлені фармакологічні дослідження, які показали, що антагоністи 5-HT_{1A} корисні в лікуванні старечого слабоумства (Bowen et al., *Trends Neur. Sci.*, 1992, 15, 84).

Огляд антагоністів 5-HT_{1A} і передбачувані потенційні терапевтичні задачі для цих антагоністів на основі преклінічних і клінічних даних представлені в публікації Schechter et al., *Serotonin*, 1997, Vol. 2, Issue 7. В ній заявлено, що антагоністи 5-HT_{1A} можуть бути корисними для лікування шизофренії, слабоумства, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, і також корисними для лікування депресії в комбінації з SSRI-антидепресантами.

Випробовування на тваринних моделях і клінічні випробовування показали, що агоністи 5-HT_{1A} підсилюють антигіпертензивну дію за допомогою центрального механізму (Saxena and Villalon, *Trends Pharm. Sci.*, 1990, 11, 95; Gillis et al., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1989, 248, 851). Отже, 5-HT_{1A} ліганди можуть бути цілющими при лікуванні серцево-судинних розладів.

Інгібітори 5-HT зворотного захоплення є добре відомими антидепресивними лікарськими засобами і корисні для лікування панічного стану і соціальної фобії.

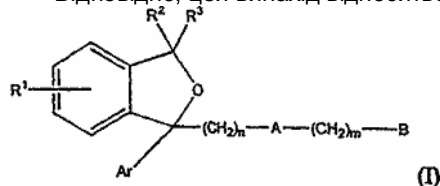
Дія комбінованого введення сполуки, яка інгібуює повторне захоплення серотоніну, і антагоніста 5-HT_{1A}-рецептора була оцінена в декількох дослідженнях (Innis R.B. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 143, p.195-204, та Gartside S.E., *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 115, p.1064-1070, Blier, P. et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 220). У цих дослідженнях було встановлено, що антагоністи 5-HT_{1A}-рецепторів повинні усувати початкове ушкодження 5-HT нейротрансмісії, викликане інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, і, таким чином, давати негайну реактивацію 5-HT трансмісії і більш швидкий початок терапевтичної дії.

Подано кілька заявок на патенти, у яких заявляється застосування комбінації 5-HT_{1A}-антагоніста й інгібітора зворотного захоплення серотоніну для лікування депресії (див. EP-A2-687472 і EP-A2-714663).

Таким чином, вважається, що засоби, які діють на 5-HT_{1A}-рецептор, як агоністи, так і антагоністи, потенційно корисні для терапії психіатричних і неврологічних розладів і тому є дуже бажаними. Тому антагоністи, які мають при цьому сильну інгібіторну активність у відношенні зворотного захоплення серотоніну, можуть бути корисними для лікування депресії.

В даний час встановлено, що деякі сполуки класу похідних бензофурану з високим ступенем спорідненості зв'язують 5-HT_{1A}-рецептор. Крім того встановлено, що багато які з цих сполук мають сильну інгібіторну активність у відношенні зворотного захоплення серотоніну.

Відповідно, цей винахід відноситься до нових сполук загальної формули I:



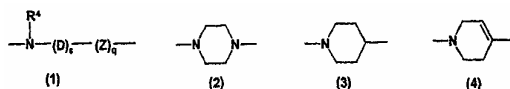
де R¹ являє собою водень, галоген, трифторметил, трифторметилсульфонілокси, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₁₋₆-алкокси-, гідроксильну групу, форміл, ацил, аміногрупу, C₁₋₆-алкіламіно-, C₂₋₁₂-діалкіламіно-, ациламіно-, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно-, амінокарбоніламіно-, C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно-, C₂₋₁₂-діалкіламінокарбоніламіно-, нітро-, ціаногрупу, COOH або COO-C₁₋₆-алкіл;

R² і R³, кожен незалежно, обрані з водню, трифторметилу, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу і C₁₋₆-алкоксигрупи;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

m дорівнює 0 або 1;

A є обраним з наступних груп:



де

Z являє собою O або S;

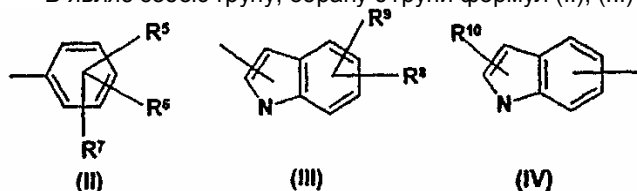
s дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0 або 1;

R⁴ являє собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл, C₂₋₆-алкініл, C₁₋₆-алкіл-Арил або C₁₋₆-алкіл-O-Арил;

D являє собою просторову групу, обрану з C₁₋₆-алкілену, C₂₋₆-алкенілену і C₂₋₆-алкінілену з прямими або розгалуженими ланцюгами;

V являє собою групу, обрану з групи формул (II), (III) і (IV)



де

R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ і R¹⁰, кожен незалежно, обрані з R¹ замісників;

або R⁸ і R⁹ разом утворюють конденсоване 5- або 6-членне кільце, що необов'язково містить додаткові гетероатоми;

або дві групи з R⁵, R⁶ і R⁷ з'єднані разом з утворенням —O—(CH₂)_p—O— містка, де p дорівнює 1 або 2;

Ag і Арил є незалежно обраними з групи, яка складається з фенілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, 2-фуранілу, 3-фуранілу, 2-піримідилу, 1-індолілу, 2-індолілу, 3-індолілу, індол-2-он-1-іл, індол-2-он-3-іл, 2- або 3-бензофуранілу, 2- або 3-бензотіофенілу, 1-нафтилу або 2-нафтилу, кожний з яких необов'язково заміщений галогеном, C₁₋₆-алкілом, C₁₋₆-алкокси-, C₁₋₆-алкілтіо-, гідроксильною групою, C₁₋₆-алкілсульфонілом, ціаногрупою, трифторметилом, трифторметилсульфонілоксигрупою, C₃₋₈-циклоалкілом, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілом, нітро-, аміногрупою, C₁₋₆-алкіламіно-, C₂₋₁₂-діалкіламіно-, ациламіно- або алкілендіоксигрупою;

їх енантіомерів і фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей.

В першому втіленні винаходу А являє собою групу формули (1), і інші замісники приймають значення, визначені вище.

В другому втіленні винаходу А являє собою групу формули (2), і інші замісники приймають значення, визначені вище.

У третьому втіленні винаходу А являє собою групу формули (3), і інші замісники приймають значення, визначені вище.

У четвертому втіленні винаходу А являє собою групу формули (4), і інші замісники приймають значення, визначені вище.

Таким чином, у кращому втіленні винаходу А являє собою групу формули (1), і R⁴ являє собою метил, етил, пропіл, проп-2-ен-1-іл, 2-фурилметил або 2-феноксietил; q дорівнює 0; або А являє собою групу формули (1) та Z являє собою O, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному втіленні винаходу В являє собою групу формули (II), переважно алкокси-заміщений феніл, бензодіоксанову групу або 1,2-метилендіоксibenзоильну групу, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному втіленні винаходу В являє собою групу формули (III), переважно 3-індолільну групу, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному втіленні винаходу В являє собою групу формули (III), переважно 3-індолільну групу, а замісники R⁸ і R⁹ є переважно обраними з водню, метилу, фтору, хлору, бром, йоду, трет-бутилу або ізопропілу в 5 положенні; або фтору, хлору або карбоксильної групи в 7 положенні; або 5,7-дифтору, 4-фтор-7-метилу або 4-хлор-7-метилу; або два замісники разом утворюють піридинське кільце, конденсоване з 3-індолілом.

У ще одному втіленні винаходу В являє собою групу формули (IV), і інші замісники приймають значення, визначені вище.

Ag переважно являє собою феніл або феніл, заміщений галогеном або CF₃, найбільш переважно заміщений F або Cl у 4 положенні або Cl або CF₃ у 3 положенні.

R¹ переважно являє собою H, CN або F у 5 положенні ізобензофуранової групи.

R² і R³ є переважно обраними з водню або метилу.

n переважно дорівнює 2, 3 або 4.

m переважно дорівнює 0.

У кращому втіленні винаходу n дорівнює 2, 3 або 4; R² і R³ обоє являють собою водень; R¹ являє собою H, CN або F у 5 положенні ізобензофуранової групи; і Ag являє собою феніл, який може бути заміщеним F або Cl у 4 положенні або Cl або CF₃ у 3 положенні, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

В іншому кращому втіленні винаходу А являє собою групу формули (1); q дорівнює 0; R⁴ являє собою метил; D являє собою пропілен; m дорівнює 0; В являє собою 1,4-бензодіоксанову групу формули (II), приєднану в 5 положенні, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному кращому втіленні винаходу А являє собою групу формули (1); R⁴ являє собою CH₃ або проп-2-ен-1-іл; η дорівнює 3; D являє собою етилен або пропілен; В являє собою фенільну групу, у якій щонайменше один замісник являє собою OMe, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному втіленні винаходу А являє собою групу формули (1); q дорівнює 0; R^4 являє собою метил, етил, пропіл, 2-пропен-1-іл, 2-фурилметил або 2-феноксietил; D являє собою етилен, пропілен або бутілен; m дорівнює 0; B являє собою 3-індолільну групу формули (III), а інші замісники приймають значення, визначені вище.

У ще одному кращому втіленні винаходу А являє собою групу формули (2) або (3); n дорівнює 3; m дорівнює 0; B являє собою 4- або 5-індолільну групу формули (IV), у якій R^{10} являє собою водень; R^1 являє собою CN у 5 положенні ізобензофурану, і Ag являє собою 4-фторфеніл, а інші замісники приймають значення, визначені вище.

Винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У ще одному втіленні винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, чутливого до дії 5-HT_{1A}-рецепторів.

Зокрема, винахід відноситься до застосування сполуки відповідно до винаходу або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування депресії, психозу, розладів, пов'язаних зі станом страху, панічного розладу, obsесивно-компульсивного розладу, розладу імпульсивного контролю, алкогольного зловживання, агресії, ішемії, старечого слабоумства, серцево-судинних розладів або соціальної фобії.

У ще одному втіленні даний винахід відноситься до способу лікування розладу або захворювання живого організму тварини, у тому числі людини, які чутливі до дії 5-HT_{1A}-рецепторів, який містить введення в організм тварини, у тому числі людини, терапевтично ефективного кількості сполуки за формулою (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Сполуки винаходу мають високу спорідненість до 5-HT_{1A}-рецептора. Тому вважається, що сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування депресії, психозу, розладів, пов'язаних зі станом страху, таких як генералізований розлад, пов'язаний зі станом страху, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, розлад імпульсивного контролю, алкогольного зловживання, агресії, ішемії, старечого слабоумства, серцево-судинних розладів і соціальної фобії.

Вважається, що завдяки поєднанню антагонізму у відношенні 5-HT_{1A}-рецепторів та інгібуючої дії у відношенні зворотного захоплення серотоніну багато які із сполук даного винаходу є особливо корисними для лікування депресії в якості лікарських засобів з швидким початком дії. Сполуки можуть також бути використані для лікування депресії у пацієнтів, несприйнятливих до лікування за допомогою антидепресантів, доступних у наш час.

Деякі сполуки загальної формули (I) можуть існувати у вигляді оптичних ізомерів, і такі оптичні ізомери також охоплюються даним винаходом.

Термін "C₁₋₆-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Аналогічно, терміни "C₂₋₆-алкеніл" і "C₂₋₆-алкініл", відповідно, позначають такі групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю включно.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "C₃₋₈-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми C-атомів, такий як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил.

Терміни "C₁₋₆-алкокси-", "C₁₋₆-алкілтіо-", "C₁₋₆-алкілсульфоніл" відносяться до таких груп, у яких алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, як визначено вище.

Термін "ацил" означає -CO-алкіл, у якому алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, як визначено вище.

Термін "C₁₋₆-алкіламіно-" означає -NH-алкіл, і термін "C₂₋₁₂-діалкіламіно" означає -N-(алкіл)₂, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Термін "ациламіно" означає -NH-ацил, де ацил являє собою групу, визначену вище.

Термін "C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно" означає алкіл-O-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Термін "C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно-" означає алкіл-NH-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Термін "C₂₋₁₂-діалкіламінокарбоніламіно-" означає (алкіл)₂-N-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Типовими прикладами органічних кислотно-адитивних солей відповідно до даного винаходу є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами неорганічних солей згідно з цим винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот. Кислотно-адитивні солі цього винаходу переважно являють собою фармацевтично прийнятні солі нетоксичних кислот.

Крім того, сполуки даного винаходу можуть існувати як у несольватованих, так і у сольватованих формах у фармацевтично прийнятних розчинниках, таких як вода, етанол і т.п. Звичайно, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей даного винаходу.

Деякі сполуки даного винаходу містять хіральні центри, і такі сполуки існують у вигляді ізомерів (наприклад, у вигляді енантіомерів). Винахід включає всі такі ізомери і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші.

Рацемічні форми можуть піддаватися розподілу відомими способами на оптичні антиподи, наприклад розподілом їх діастереомерних солей оптично активної кислоти та виділенням оптично активного аміно-похідного при обробці основою. Інший спосіб розподілу рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично активній матриці. Таким чином, рацемічні сполуки даного винаходу можуть бути

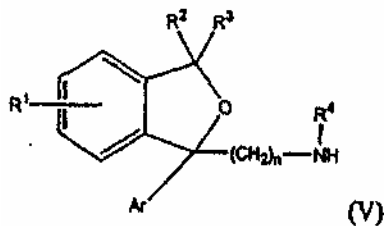
розділені на оптичні антиподи, наприклад фракційною хроматографією d- або l-солей (наприклад, тартратів, манделатів або камфорульфонатів). Сполуки даного винаходу можуть бути розділені за допомогою одержання діастереомерних похідних.

Можуть використовуватися додаткові способи розподілу оптичних ізомерів, відомі фахівцям даної галузі. Такі способи включають способи, описані в публікації J. Jaques, A. Collet, S. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Оптично активні сполуки можуть бути отримані також з оптично активних вихідних речовин.

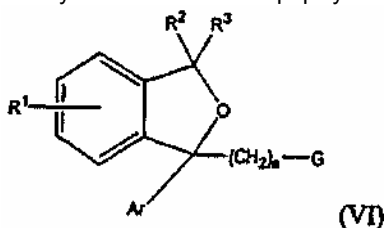
Сполуки даного винаходу можуть бути отримані одним з наступних способів, які містять:

а) алкілювання аміну формули



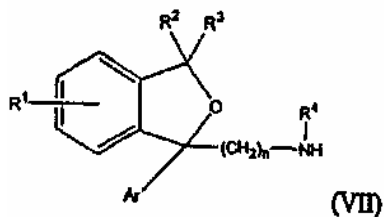
де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n і Ar мають значення, визначені вище, алкілювальним агентом формули $G-(D)_s-(Z)_q-(CH_2)_m-B$, де D , Z , m , s , q і B мають значення, визначені вище, і G являє собою придатну групу, що уходить, таку як галоген, мезилат або тозилат;

б) алкілювання аміну формули $H-A-(CH_2)_m-B$, де A , m і B приймають значення, визначені вище, алкілювальним агентом формули

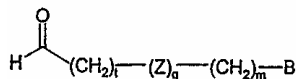


де R^1 , R^2 , R^3 , n і Ar мають значення, визначені вище, і G являє собою придатну групу, що уходить, таку як галоген, мезилат або тозилат;

с) відновлювальне алкілювання аміну формули

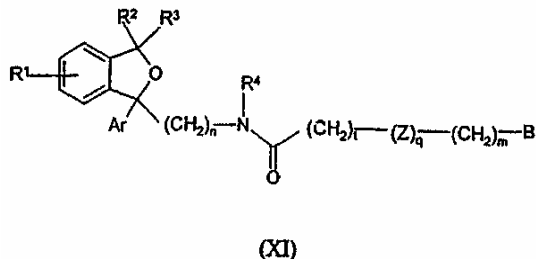


де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n і Ar приймають значення, визначені вище, альдегідом формули



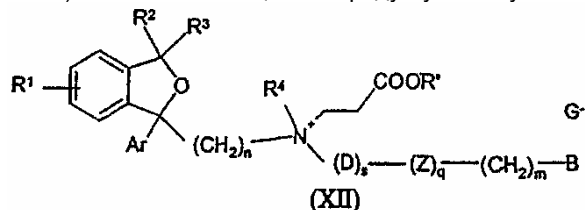
де Z , m , q і B мають значення, визначені вище, і t дорівнює 1-5;

д) відновлення аміду формули



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , q , Ar , Z , m і B мають значення, визначені вище, і t дорівнює 1-5;

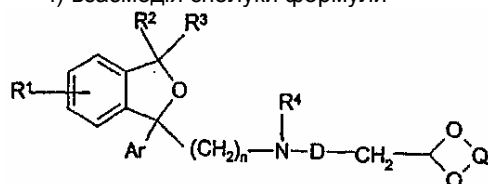
е) вивільнення кінцевого продукту елімінуванням Хофмана зі смоли формули



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n , s , q , Ar , D , Z , m і B мають значення, визначені вище, G має значення, визначені вище; та HOR' являє собою гідрокси-заміщену смолу, таку як зшитий гідроксиметилполістирол або смола

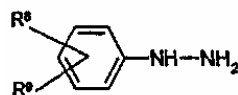
Ванга.

f) взаємодія сполуки формули



XIII

де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, D і N мають значення, визначені вище; $(OH)_2Q$ являє собою діол, такий як заміщений етиленгліколь або пропіленгліколь, або полімерно-зв'язаний діол, з гідразиним формули



XIV

де R^8 і R^9 мають визначені вище значення, з використанням кислот Льюїса як каталізатора.

Алкилювання відповідно до способів а і б звичайно проводиться при кип'ятінні реагентів зі зворотним холодильником або нагріванням реагентів при визначеній температурі в придатному розчиннику, такому як ацетон, метилізобутилкетон, тетрагідрофуран, діоксан, етанол, 2-пропанол, етилацетат, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид або 1-метил-2-піролідинон, у присутності основи, такої як триетиламін або карбонат калію. Аміни формули V одержують шляхом деметилювання відповідно до методу, описаному у публікації Bigler et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 1977, 12, 289-295, або за допомогою методів, описаних у прикладах 14 і 15. Вихідні речовини, які використані в прикладі 14, одержують відповідно до методики приклада 9 або з доступних сполук стандартними методами. Енантіомери 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу, які використані в якості вихідної речовини для деметилювання, одержують відповідно до методу, описаному у патенті EP 347066. Алкилувальні агенти формули $G-(D)_s-(Z)_q-(CH_2)_m-B$ є комерційно доступними, їх одержують методами, які добре відомі кваліфікованим в даній галузі фахівцям, або відповідно до методик прикладів 5-8. Етил 1,4-бензодіоксан-5-карбоксилат, який використаний в якості вихідної речовини в Прикладі 5, одержують методами, відомими фахівцям, з відповідної карбонової кислоти, що одержують по способу, описаному в літературі (Fuson et al., J. Org. Chem., 1948, 73, 489). Алкилувальні агенти формули VI одержують з відповідного диметиламіну (формула VI: $G = N(Me)_2$) як описано в прикладі 9. Вторинні аміни формули $H-A-(CH_2)_m-B$ є комерційно доступними або їх одержують відомими методами або відповідно до способів, описаних у літературі. 1-(2-Метоксифеніл)піперазин одержують у відповідності зі способом публікації Pollard et al., J. Org. Chem., 1958, 23, 1333. [2-(2-Метоксифенокси)етил]метиламін та [2-(3-метоксифенокси)етил]метиламін одержують відповідно до способів, описаних у Прикладах 7 і 10, з використанням в якості вихідної речовини комерційно доступних 2-метоксифеноксиоцтової кислоти і 3-метоксифеноксиоцтової кислоти, відповідно.

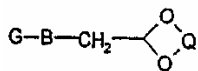
Відновлювальне алкилювання відповідно до способів с та d відповідає стандартним способом, описаним у літературі, з використанням $NaCNBH_3$, $NaBH_4$ або $NaBH(OAc)_3$ у якості відновника в придатному розчиннику.

Відновлення відповідно до способів е та f звичайно проводиться з застосуванням $LiAlH_4$, AlH_3 або диборану в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан або діетиловий ефір, при кімнатній температурі або при злегка підвищеній температурі.

Виділення кінцевих продуктів шляхом елімінування Хофмана в способі g звичайно виконують за допомогою органічної основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, в апротонному органічному розчиннику, такому як дихлорометан, толуол або N,N-диметилформамід. Полімер формули XII одержують шляхом синтезу, що описаний у Прикладі 4 і полягає в наступному. Вихідну акрилатну смолу $(CH_2CHC(O)OR')$ одержують відповідно до методик, описаних в літературі (Brown et al., J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 3288-95), ацилюванням комерційно доступних гідроксизаміщених смол, таких як зшитий гідроксиметилполістирол або смола Ванга, акрилоїлхлоридом. Вторинні аміни формули $H_2N-D-Z-(CH_2)_m-B$ вводять реакцією приєднання Михаєля в органічному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, при кімнатній температурі. Використовувані вторинні аміни комерційно доступні або їх одержують відомими способами або способами, описаними в літературі. 3-(2-метоксифеніл)пропіламін одержують відповідно до методики, описаної в публікації Leeson et al., J. Med. Chem., 1988, 31, 37-54, 3-(3-метоксифеніл)пропіламін - відповідно до методики публікації Meise et al., Liebigs Ann. Chem., 1987, 639-642, 3-(2-метоксифенокси)пропіламін - відповідно до методики публікації Augsein et al., J. Med. Chem., 1965, 8, 356-367, 3-(3-метоксифенокси)пропіламін - відповідно до методики публікації Bremner et al., Aust. J. Chem., 1984, 37, 129-141, 2-бензілоксиетиламін - відповідно до методики публікації Harder et al., Chem. Ber., 1964, 97, 510-519, 2-(1H-індоліл-3-іл)етиламін - відповідно до методики публікації Nenitzescu et al., Chem. Ber., 1958, 91, 1141-1145, і 3-(1H-індоліл-3-іл)пропіламін - відповідно до методики публікації Jackson et al., J. Am. Chem. Soc, 1930, 52, 5029. Другу групу, яка видозмінюється, вводять шляхом алкилювання з агентом формули VI при кип'ятінні реагентів зі зворотним холодильником або при витримуванні їх при підвищеній температурі в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, етанол, 2-пропанол, етилацетат, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид або 1-метил-2-піролідинон, у присутності розчинної основи, такої як діізопропілетиламін або триетиламін, або шляхом відновлювального алкилювання з альдегідом формули IX відповідно до стандартних способів твердофазового синтезу, описаних у літературі, з використанням $NaCNBH_3$, $NaBH_4$ або $NaBH(OAc)_3$ у якості відновника в придатному розчиннику. Третю групу, що видозмінюється, вводять за допомогою реакції утворення четвертинної солі з

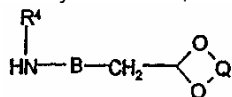
використанням алкілувального агента формули R^4-G в органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, діоксан, етанол, 2-пропанол, етилацетат, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид або 1-метил-2-піролідіон, при кімнатній температурі з одержанням смол формули XII.

Одержання індолу відповідно до способу h проводять шляхом взаємодії ацеталей формули XIII з арилгідразинами формули XIV з одержанням відповідних гідразонів, які далі піддають перетворенню в індоли по способу синтезу індолів по Фішеру. Усю послідовність перетворень переважно виконують в одній ємності з використанням в якості каталізатора кислот Льюїса, переважно хлориду цинку або фториду бору, або протонних кислот, переважно сірчаної кислоти або фосфорної кислоти, у придатному розчиннику, такому як оцтова кислота або етанол, при підвищеній температурі. Ацеталі формули XIII одержують алкілюванням вторинних амінів формули V з ацеталами формули XV



XV

в умовах, описаних вище для способів a і b. Альтернативно, ацеталі формули XIII одержують алкілюванням ацеталей формули XVI



XVI

алкілувальним агентом формули VI в умовах, описаних вище для способів a і b. Ацеталі формули XVI одержують взаємодією ацеталей формули XV з первинними амінами формули NH_2R^4 у стандартних умовах.

Полімерно зв'язані ацеталі формули XV одержують взаємодією альдегідів формули $G-B-CH_2CHO$ з комерційно доступним 2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл-метоксиметилполістиролом у придатному розчиннику, такому як толуол, використовуючи п-толуолсульфонову кислоту в якості каталізатора, при підвищеній температурі. 4-Хлорбутаналь, 5-хлорпентаналь і 6-хлоргексаналь одержують способом, аналогічним описаним у публікації Normant et al., Tetrahedron, 1994, 50 (40), 11665.

Приклади

Температури плавлення визначають на апараті Buchi SMP-20, і вони не кореговані. Мас-спектри визначені за допомогою системи Quattro MS-MS від VG Biotech, Fisons Instruments. MS-MS систему з'єднували з модульною системою HPLC (рідинної хроматографії високого розділення) HP 1050. Зразок об'ємом 20-50мкл (10мкг/мл), розчинений у суміші 1% оцтової кислоти із сумішшю ацетонітрил/вода, 1:1, вводять за допомогою автоматичного пробовідбирача з об'ємною швидкістю 30мкл/хв у джерело електророзпилювання. Спектри отримані для двох стандартних робочих умов. Дані аналізу PX-MC отримані на апараті PE Sciex API 150EX, який постачений джерелом іонного розпилення, і системі рідинної хроматографії (PX) Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Умовами PX (50x4,6мм YMC ODS-A з розміром часток 5мкм) були лінійне градієнтне елювання сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота складу від (90:10:0,05) до (10:90:0,03) протягом 7 хвилин з об'ємною швидкістю 2мл/хв. Чистота визначена інтеграцією слідів в ультрафіолетовому випромінюванні (254нм). Час утримання R_t виражають у хвилинах.

В одних робочих умовах одержують інформацію про молекулярну масу (MH^+) (21еВ), інші використовують для одержання діаграм фрагментації (70еВ). Фонове значення віднімають. Відносні інтенсивності іонів отримують з діаграми фрагментації. Коли для молекулярного іона (MH^+) не було виявлено інтенсивності, цей іон був присутнім тільки при першому варіанті робочих умов. Препаративне PX-MC-розділення проведено на тій же апаратурі. Умовами PX (50x20мм YMC ODC-A з розміром часток 5мкм) було лінійне градієнтне елювання сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота складу від (80:20:0,05) до (10:90:0,03) протягом 7 хвилин з об'ємною швидкістю 22,7мл/хв. Збір фракцій здійснений за допомогою мас-спектрометричного виявлення розщепленого потоку.

1H ЯМР спектри записані при частоті 500,13Мгц на апараті Bruker Avance DRX500 або при частоті 250,13Мгц на апараті Bruker AC 250. Як розчинники використовувалися дейтерировані хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D). Як внутрішній стандарт використовувався тетраметилсилан (TMS). Хімічні зміщення виражені в $млн^{-1}$ (ppm). Для позначення мультиплетності ЯМР сигналів використовувалися наступні аббревіатури: с - синглет, д - дублет, т - триплет, к - кuartет, кві - квінтет, г - гептет, дд - подвійний дублет, дт - подвійний триплет, дк - подвійний кuartет, тт - триплет триплетів, м - мультиплет. ЯМР сигнали, що відповідають кислотним протонам, як звичайно, опущені. Вміст води в кристалічних сполуках визначено титруванням по Карлу Фішеру. Термін "обробляють у відповідності зі стандартними методиками" включає екстракцію зазначеним органічним розчинником з відповідних водних розчинів, сушіння об'єднаних органічних екстрактів (безводними $MgSO_4$ або Na_2SO_4), фільтрування і випарювання розчинника у вакуумі. Для хроматографії на колонках використовувався силікагель марки Kieselgel 60 (230-400 меш відповідно до ASTM).

Приклад 1

(+)-1-[3-[[4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (1a).

Суміш 5-(4-бромбутил)-1,4-бензодіоксану (1,5г, 5,5ммоль), (+)-1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (2,2г, 5,5ммоль), карбонату калію (3,0г, 22ммоль) і метилізобутилкетону (150мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури органічну фазу промивають водою (150мл), розчинники випарюють у вакуумі і масло, що залишилося, очищають хроматографією на колонках (етилацетат/гептан/триетиламін, 75:20:5), в результаті одержують 2,0г (73%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла: $[\alpha]^{22}_D + 8,93^\circ$ (с 0,5; CH_3OH).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,25-1,35 (м, 1H), 1,40-1,60 (м, 5H), 2,05-2,30 (м, 9H), 2,55 (т, 2H), 4,20-4,30 (м, 4H),

5,10-5,20 (м, 2Н), 6,65-6,75 (м, 3Н), 7,00 (т, 2Н), 7,35 (д, 1Н), 7,40 (дд, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,60 (д, 1Н); МС m/z 501 (МН⁺, 100), 262 (27), 149 (77), 109 (52).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

(+)-1-[3-[[3-(1,4-бензодіоксан-5-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилоксалат (1b): т. пл. 114-116°C (етилацетат); [α]_D²²+8,96° (с 1,0; СН₃ОН); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,35-1,45 (м, 1Н), 1,45-1,55 (м, 1Н), 1,80 (м, 2Н), 2,20-2,30 (м, 2Н), 2,45-2,55 (м, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 2,90 (м, 2Н), 2,95 (м, 2Н), 4,20-4,30 (м, 4Н), 5,20 (м, 2Н), 6,65-6,75 (м, 3Н), 7,10-7,20 (м, 2Н), 7,55-7,60 (м, 2Н), 7,70-7,80 (м, 1Н), 7,80-7,95 (м, 2Н); МС m/z 488 (МН⁺, 100), 262 (33), 149 (52), 109 (55).

1-[3-[[2-(1,4-бензодіоксан-5-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилоксалат (1c): т. пл. 118-120°C (етилацетат); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40-1,70 (м, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,70 (с, 3Н), 2,75-2,90 (м, 2Н), 2,90-3,15 (м, 4Н), 4,15-4,30 (м, 4Н), 5,20 (м, 2Н), 6,65-6,80 (м, 3Н), 7,20 (т, 2Н), 7,60 (дд, 2Н), 7,70-7,85 (м, 3Н); МС m/z 473 (МН⁺, 64), 323 (13), 262 (24), 163 (100), 109 (25).

1-[3-[[1,4-бензодіоксан-5-ілметил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилоксалат (1d): т. пл. 160-162°C (ацетон/метанол); ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,40-1,70 (м, 2Н), 2,25 (т, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 2,90 (т, 2Н), 4,00 (с, 2Н), 4,20-4,30 (м, 4Н), 5,20 (м, 2Н), 6,80-7,00 (м, 3Н), 7,15 (т, 2Н), 7,50-7,65 (дд, 2Н), 7,70-7,85 (м, 3Н); МС m/z 459 (МН⁺, 7), 109 (100).

Приклад 2

1-(4-Фторфеніл)-1-[3-[4-(2-метоксифеніл)піперазиніл]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2a).

Суміш 1-(3-хлорпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (2,5г, 7,9ммоль), 1-(2-метоксифеніл)піперазину (2,0г, 10,4ммоль), карбонату калію (3г, 22ммоль) і метилізобутилкетону (200мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури органічну фазу промивають водою (200мл), розчинники випарюють у вакуумі й масло, що залишилося, очищають хроматографією на колонках (етилацетат/гептан/триетиламін, 75:20:5). Зазначену в заголовку сполуку кристалізують з діетилового ефіру - 1,5г (40%); т. пл. 147-149°C; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,30-1,65 (м, 2Н), 2,10-2,30 (м, 2Н), 2,40 (т, 2Н), 2,50-2,70 (м, 4Н), 2,90-3,20 (м, 4Н), 3,85 (с, 3Н), 5,20 (м, 2Н), 6,70-7,10 (м, 6Н), 7,30-7,55 (м, 4Н), 7,60 (д, 1Н); МС m/z, 472 (МН⁺, 100), 262 (14), 109 (19).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[2-(2-метоксифенокси)етил]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2b): (масло) ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,30-1,40 (м, 1Н), 1,40-1,55 (м, 1Н), 2,10-2,20 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,40-2,45 (т, 2Н), 2,70-2,80 (м, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 4,05 (т, 2Н), 5,15 (м, 2Н), 6,85-7,00 (м, 6Н), 7,30-7,45 (м, 3Н), 7,50 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н);

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[2-(3-метоксифенокси)етил]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2c): (масло) ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,30-1,40 (м, 1Н), 1,40-1,55 (м, 1Н), 2,10-2,20 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,40 (т, 2Н), 2,70-2,75 (м, 2Н), 3,70 (с, 3Н), 4,00 (т, 2Н), 5,15 (м, 2Н), 6,40-6,55 (м, 3Н), 7,00 (т, 2Н), 7,20 (т, 1Н), 7,35 (д, 1Н), 7,40 (дд, 2Н), 7,50 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н);

(S)-1-[3-[[4-(1Н-індол-3-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2d): РХ/МС (m/z) 482 (МН⁺), R_t=4,24, чистота: 84%;

1-[3-[[4-(1Н-індол-3-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-феніл-1,3-дигідроізобензофуран (2e): РХ/МС (m/z) 439 (МН⁺), R_t=4,33, чистота: 77%;

(S)-1-[3-[[3-(1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2f): РХ/МС (m/z) 468 (МН⁺), R_t=4,11, чистота: більше 99%;

1-[3-[[3-(1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-феніл-1,3-дигідроізобензофуран (2g): РХ/МС (m/z) 425 (МН⁺), R_t=4,15, чистота: більше 99%;

5-[3-[[3-(1-феніл-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,4-бензодіоксан (2h): РХ/МС (m/z) 444 (МН⁺), R_t=4,12, чистота: 97%;

5-[3-[[3-(1-(3-хлорфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,4-бензодіоксан (2i): РХ/МС (m/z) 478 (МН⁺), R_t=4,45, чистота: 93%;

5-[3-[[3-(1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,4-бензодіоксан (2j): РХ/МС (m/z) 462 (МН⁺), R_t=4,21, чистота: 93%;

5-[3-[[3-(1-(3-трифторметилфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,4-бензодіоксан (2k): РХ/МС (m/z) 512 (МН⁺), R_t=4,59, чистота: 90%;

1-[3-[[3-(1,4-бензодіоксан-5-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-хлорфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2l): РХ/МС (m/z) 503 (МН⁺), R_t=4,59, чистота: більше 99%;

1-[3-[4-(1Н-індол-4-іл)піперазиніл]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2m): РХ/МС (m/z) 481 (МН⁺), R_t=5,61, чистота: 97%;

1-[3-[4-(1Н-індол-5-іл)піперазиніл]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2n): РХ/МС (m/z) 481 (МН⁺), R_t=5,69, чистота: 94%;

1-[3-[4-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)піперидиніл]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (2o): РХ/МС (m/z) 514 (МН⁺), R_t=6,38, чистота: 96%.

Приклад 3

5-[3-[[3-[5-фтор-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл]пропіл]метиламіно]пропіл]-1,4-бензодіоксаноксалат (3).

Розчин 3-(1,4-бензодіоксан-5-іл)пропіонової кислоти (0,8г, 3,8ммоль), тіонілхлориду (1мл, 13,7ммоль) і однієї краплі N,N-диметилформаміду в дихлорометані (30мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Леткі розчинники випаровують у вакуумі й масло, що залишилося, розчиняють у дихлорометані (30мл). Отриманий розчин додають до розчину [3-[5-фтор-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-1-іл]пропіл]метиламіну (3,0г, 10ммоль) і триетиламіну (10мл) у дихлорометані (100мл). Після перемішування протягом 16 годин леткі розчинники випарюють у вакуумі й масло, що залишилося, очищають хроматографією на колонках (етилацетат/гептан, 75:25), в результаті одержують 1,4г неочищеного аміду, що використовують без додаткового очищення.

До розчину аміду (1,4г, 2,8ммоль) у тетрагідрофурані (200мл) додають алюмогідрид літію (1,0г,

2,6ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин реакційну суміш прохолоджують до 0°C і обережно обробляють водою (1мл) і 4N водним гідроксидом натрію (1мл). Отриману суміш фільтрують і сушать (Na₂SO₄). Випарювання летких розчинників приводить до одержання зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла, яке осаджують у вигляді оксалату в ацетоні 0,9г (19%): т. пл. 131-133°C; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,35-1,45 (м, 1H), 1,45-1,55 (м, 1H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,10-2,25 (м, 2H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 4,20-4,25 (м, 4H), 5,10 (т, 2H), 6,65-6,75 (м, 3H), 7,10-7,15 (м, 4H), 7,45-7,60 (м, 3H); МС m/z, 480 (МН⁺, 100), 225 (34), 109 (51).

Приклад 4

1-[3-[[2-(1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4a).

До суспензії складного акрилового ефіру смоли Ванга (CH₂CHC(O)OR', HOR' = смола Ванга) (завантаження 1,0ммоль/г) (300мг, 0,30ммоль) (одержують зі смоли Ванга (завантаження 1,09ммоль/г, 200-400меш, 1% дивінілбензол) по способу, описаному для одержання акрилового ефіру гідроксиметилполістиролу в публікації Brown et al., J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 3288-95) у N,N-диметилформаміді (1,5мл) додають розчин 2-(1H-індоліл-3-іл)етиламіну (96мг, 0,60ммоль) у N,N-диметилформаміді (1,5мл). Після перемішування отриманої суспензії при кімнатній температурі протягом 16 годин смолу виділяють фільтруванням і послідовно промивають 0,3М діізопропілетиламіном у N,N-диметилформаміді (3x2,5мл), метанолом (2x2,5мл) і дихлорометаном (2x2,5мл).

До суспензії отриманої смоли в ацетонітрилі (1,5мл) додають розчин 1-(3-хлорпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (9) (473мг, 1,5ммоль) в ацетонітрилі (1,5мл) і діізопропілетиламіні (280мл, 1,6ммоль). Після перемішування отриманої суміші при 75°C протягом 16 годин смолу виділяють фільтруванням. Смолу послідовно промивають ацетонітрилом (3x2,5мл), метанолом (3x2,5мл) і дихлорометаном (3x2,5мл). Смолу суспендують у N,N-диметилформаміді та діізопропілетиламіні (280мл, 1,6ммоль) і додають оцтовий ангідрид (140мл, 1,5ммоль). Після перемішування отриманої суміші протягом 16 годин смолу виділяють фільтруванням і промивають N,N-диметилформамідом (3x2,5мл), метанолом (3x2,5мл) і дихлорометаном (3x2,5мл).

Проміжну смолу суспендують у N,N-диметилформаміді (2мл) і додають розчин йодометану (187мл, 3,0ммоль) у N,N-диметилформаміді. Після перемішування отриманої суміші протягом 16 годин при кімнатній температурі смолу збирають фільтруванням і промивають N,N-диметилформамідом (3x2,5мл), метанолом (3x2,5мл) і дихлорометаном (3x2,5мл). До отриманої смоли додають N,N-диметилформамід (3,0мл) і діізопропілетиламін (165мл, 0,94ммоль) і суміш перемішують протягом 16 годин. Смолу збирають фільтруванням і промивають метанолом (2x2,0мл). Фільтрат і промивні розчини збирають і розчинник випарюють у вакуумі. Масло, що залишилося, очищають іонообмінною хроматографією з використанням 6мл Varian SCX колонки (1225-6011). Колонку попередньо кондиціонують 10% оцтовою кислотою в метанолі (3мл) і неочищений продукт завантажують у колонку у суміші метанолу і 1-метил-2-піролідину 2:1 (3мл). Після цього колонку промивають метанолом (18мл) і ацетонітрилом (3мл), продукт елюють з колонки 4N аміаком у метанолі (4мл) і наступне випарювання розчинників у вакуумі приводить до одержання 13,9мг (10%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла: РХ/МС (m/z) 454 (МН⁺), R_t=6,13, чистота: 98%.

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[2-(3-метоксифеніл)етил]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4b): РХ/МС (m/z) 445 (МН⁺), R_t=8,58, чистота: 88%;

1-(4-Фторфеніл)-1-[3-[[2-(3-метоксифеніл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4c): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,30-1,60 (м, 2H), 2,00-2,20 (м, 2H), 2,40-2,55 (м, 2H), 2,55-2,70 (м, 4H), 3,00-3,15 (розширений с, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,05-5,20 (м, 4H), 5,75-5,85 (м, 1H), 6,65-6,80 (м, 3H), 7,00 (т, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,40 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,60 (д, 1H); РХ/МС (m/z) 471 (МН⁺), R_t=8,85, чистота: 91%;

1-(4-Фторфеніл)-1-[3-[[2-(2-метоксифеніл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4d): ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,25-1,40 (м, 1H), 1,40-1,55 (м, 1H), 2,05-2,25 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 2H), 2,50-2,65 (м, 2H), 2,65-2,75 (м, 2H), 3,00-3,15 (м, 2H), 3,80 (с, 3H); 5,05-5,20 (м, 4H), 5,75-5,90 (м, 1H), 6,75-6,90 (м, 2H), 6,95-7,10 (м, 3H), 7,20 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,60 (д, 1H); РХ/МС (m/z) 471 (МН⁺), R_t=7,82, чистота: більше 89%;

1-[3-[[2-(2,5-диметоксифеніл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4e): РХ/МС (m/z) 475 (МН⁺), R_t=8,68, чистота: 94%;

1-[3-[[2-(2,5-Диметоксифеніл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4f): РХ/МС (m/z) 500 (МН⁺), R_t=8,95, чистота: 90%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[2-феноксиетил]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4g): РХ/МС (m/z) 431 (МН⁺), R_t=8,58, чистота: 95%;

1-[3-[[2-(1H-індоліл-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4h): РХ/МС (m/z) 480 (МН⁺), R_t=8,87, чистота: 93%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[2-феноксиетил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4i): РХ/МС (m/z) 457 (МН⁺), R_t=6,40, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(2-метоксифеніл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4j): РХ/МС (m/z) 459 (МН⁺), R_t=6,43, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(2-метоксифеніл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4k): РХ/МС (m/z) 485 (МН⁺), R_t=6,77, чистота: більше 99%;

1-(4-Фторфеніл)-1-[3-[[3-(3-метоксифеніл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4l): РХ/МС (m/z) 485 (МН⁺), R_t=6,63, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(2-метоксифенокси)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4m): РХ/МС (m/z) 475 (МН⁺), R_t=6,20, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(2-метоксифенокси)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4n): РХ/МС (m/z) 501 (МН⁺), R_t=6,50, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(3-метоксифенокси)пропіл]метиламіно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-

карбонітрил (4o): PX/MC (m/z) 475 (MH⁺), R_t=6,35, чистота: більше 99%;

1-(4-фторфеніл)-1-[3-[[3-(3-метоксифенокси)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4p): PX/MC (m/z) 501 (MH⁺), R_t=6,65, чистота: більше 99%;

1-[3-[(2-бензилоксиетил)метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4q): PX/MC (m/z) 445 (MH⁺), R_t=6,18, чистота: 98%;

1-[3-[(2-бензилоксиетил)(проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4r): PX/MC (m/z) 471 (MH⁺), R_t=6,55, чистота: 97%;

1-[3-[[3-(1H-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4s): PX/MC (m/z) 468 (MH⁺), R_t=6,28, чистота: 80%;

1-[3-[[3-(1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4t): PX/MC (m/z) 494 (MH⁺), R_t=6,60, чистота: 82%;

1-[3-[[3-(1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ін-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4u): PX/MC (m/z) 492 (MH⁺), R_t=6,59, чистота: 73%.

Приклад 5

5-гідроксиметил-1,4-бензодіоксан (5).

До суспензії алюмогідриду літію (7,0г, 0,18моль) у сухому діетиловому ефірі (100мл) додають розчин етил 1,4-бензодіоксан-5-карбоксилату (35г, 0,17моль) у діетиловому ефірі (100мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно обробляють водою (35мл) і 4N водним гідроксидом натрію (35мл). Отриману суміш фільтрують і сушать (Na₂SO₄). Випарювання розчинників приводить до одержання 25г (88%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді кристалічної речовини: т. пл. 51-53°C; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,50 (с, 1H), 4,20-4,3 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 6,75-6,90 (м, 3H).

Приклад 6

2-(1,4-бензодіоксан-5-іл)оцтова кислота (6).

До розчину 5-гідроксиметил-1,4-бензодіоксану (8,0г, 48ммоль) у дихлорометані (200мл) додають дві краплі N,N-диметилформаміду і тіонілхлорид (5,0мл, 68ммоль) при кімнатній температурі. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 години розчин охолоджують до кімнатної температури і додають воду (100мл). Фази поділяють, органічну фазу сушать (MgSO₄) і розчинники випарюють у вакуумі. Розчин масла, що залишилося, (8,5г, 46ммоль) додають до суміші ціаніду натрію (5,0г, 102ммоль) і N,N-диметилформаміду (100мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі додають лід і отриману суспензію екстрагують діетиловим ефіром (2x250мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду кальцію, сушать (Na₂SO₄) і розчинники випарюють у вакуумі. Суміш масла, що залишилося, (6,0г, 34ммоль), етанолу (200мл), гідроксиду натрію (6,0г) і води (6мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Після випарювання розчинників у вакуумі додають воду (200мл) і отриману суспензію екстрагують діетиловим ефіром (2x200мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄) і розчинники випарюють у вакуумі, в результаті одержують 4,0г (43%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла:

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,65 (с, 2H), 4,15-4,30 (м, 4H), 6,70-6,85 (м, 3H).

Приклад 7

5-(2-брометил)-1,4-бензодіоксан (7a).

До розчину 2-(1,4-бензодіоксан-5-іл)оцтової кислоти (6) (4,0г, 21ммоль) у тетрагідрофурані (200мл) додають алюмогідрид літію (1,0г, 26ммоль). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин реакційну суміш охолоджують до 0°C і обережно обробляють водою (1мл) і 4N водним гідроксидом натрію (1мл). Отриману суміш фільтрують і сушать (Na₂SO₄). Випарювання розчинників приводить до одержання неочищеного проміжного спирту (3,9г, 21ммоль) у вигляді масла, яке використовують без додаткового очищення. До розчину проміжного спирту і тетрабромметану (8,8г, 27ммоль) в ацетонітрилі (120мл) додають невеликими порціями трифенілфосфін (6,3г, 24,9ммоль) при 0°C. Після взаємодії протягом додаткових 15 хвилин при 0°C розчинники випарюють у вакуумі й масло, що залишилося, очищають хроматографією на колонках (етилацетат/гептан, 66:34), в результаті одержують 5,5г (99%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,15 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 4,20-4,35 (м, 4H), 6,65-6,85 (м, 3H).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

5-(3-бромпропіл)-1,4-бензодіоксан (7b): (масло) ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,15 (кві, 2H), 2,75 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 4,20-4,30 (м, 4H), 6,65-6,75 (м, 3H);

5-(4-бромбутил)-1,4-бензодіоксан (7c): (масло) ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,70-1,80 (кві, 2H), 1,85-1,90 (кві, 2H), 2,60 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 4,25 (м, 4H), 6,65-6,75 (м, 3H);

1-(2-брометокси)-2-метоксибензол (7d): (масло) ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,65 (т, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,30 (т, 2H), 6,80-7,05 (м, 4H);

1-(2-брометокси)-3-метоксибензол (7e): (масло) ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,60 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,25 (т, 2H), 6,45-6,55 (м, 3H), 7,15 (т, 1H).

Приклад 8

4-(1,4-бензодіоксан-5-іл)бутанова кислота (8a).

Чистий 5-(4-брометил)-1,4-бензодіоксан (7c) (18,0г, 74ммоль) при кімнатній температурі додають до суміші діетилмалонату (12г, 75ммоль), трет-бутоксиду калію (8,4г, 75ммоль), толуолу (250мл) і диметилсульфоксиду (50мл). Отриману суміш нагрівають до 50°C і витримують при цій температурі протягом 3 годин, охолоджують до кімнатної температури і додають воду. Потім суспензію підкисляють концентрованою соляною кислотою і фази поділяють. Органічну фазу сушать (Na₂SO₄) і розчинники випарюють у вакуумі. Масло, що залишилося, розчиняють у етанолі (200мл) і 9N водному гідроксиді натрію. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинники випарюють, масло, що залишилося, розбавляють водою (200мл) і екстрагують діетиловим ефіром (2x100мл). Водяну фазу підкисляють 4N соляною кислотою й екстрагують етилацетатом (2x200мл). Сушіння об'єднаних органічних фаз і випарювання розчинників у

вакуумі приводять до одержання проміжної дикарбонової кислоти у вигляді масла (5,0г). Неочищене масло розбавляють піридином (10мл), отриманий розчин нагрівають до 115°C і витримують при цій температурі протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури додають воду (50мл) і водну фазу підкислюють 4N соляною кислотою. Отриману суспензію екстрагують діетиловим ефіром (2x50мл) і об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄). Випарювання розчинників у вакуумі приводить до одержання 3,8г (23%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

Аналогічно одержують наступну сполуку:

3-(1,4-бензодіоксан-5-іл)пропіонова кислота (8b): (масло) ¹H ЯМР δ (CDCl₃) 2,65 (т, 2H), 2,95 (т, 2H), 4,20-4,30 (м, 4H), 6,65-6,80 (м, 3H).

Приклад 9

1-(3-хлорпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (9).

До суміші 1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (43г, 138ммоль), карбонату калію (30г, 217ммоль) і етанолу (400мл) при кімнатній температурі додають етилбромацетат (20мл, 180ммоль) і отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають воду (800мл) і етилацетат (500мл) і фази розподіляють. Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄) і розчинники випаровують у вакуумі. Масло, що залишилося, повільно додають при 90°C до суміші етилхлорформіату (50мл, 523ммоль), карбонату калію (36г, 260) і толуолу (300мл). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 1 години отриману суміш охолоджують до кімнатної температури і розчинники випаровують у вакуумі. Масло, що залишилося, очищають хроматографією на колонках (етилацетат/гептан, 1:3), в результаті одержують 15г (34%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,60-1,90 (м, 2H), 2,20-2,45 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 2H), 5,20 (м, 2H), 6,95-7,10 (т, 2H), 7,40-7,55 (м, 4H), 7,60 (д, 1H).

Приклад 10

[2-(2-метоксифенокси)етил]метиламін (10a).

Розчин 1-(2-брометокси)-2-метоксибензолу (7d) (7,7г, 33ммоль) у 33% розчині метиламіну в етанолі нагрівають до 80°C в щільно закритій пробірці і витримують при цій температурі протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчинники випаровують у вакуумі. До масла, що залишилося, додають 2N водний розчин гідроксиду натрію й отриману суспензію екстрагують етилацетатом (2x250мл). Об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄) і розчинники випаровують у вакуумі, в результаті одержують 5,9г (98%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,85 (розширений с, 1H), 2,50 (с, 3H), 3,00 (т, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,10 (т, 2H), 6,85-6,95 (м, 4H).

Аналогічно одержують наступну сполуку:

[2-(3-метоксифенокси)етил]метиламін (10b): (масло) ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,85 (розширений с, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,95 (т, 2H), 3,80 (с, 3H), 4,05 (т, 2H), 6,45-6,55 (м, 3H), 7,15 (т, 1H).

Приклад 11

2-(4-хлорбутил)діоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (11a)

У круглодонну колбу об'ємом 2л завантажують 2,2-диметилдіоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (90г, 72ммоль, комерційно доступний як (±)-1-(2,3-ізопропіліден)гліцеринполістирол від Calbiochem-Novabiochem, кат. №01-64-0291). Додають толуол (900мл), а потім п-толуолсульфокислоти моногідрат (5,0г, 26ммоль), сульфат натрію (25г) і комерційно доступний 5-хлорпентаналь (25,5г, 211ммоль) і суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Зворотний холодильник замінюють апаратом Діна-Старка і суміш кип'ятять ще 3 години. Після охолодження реакційної суміші до 60°C смолу збирають фільтруванням і промивають толуолом (200мл), сумішшю тетрагідрофуран/піридин (1:1, 200мл), сумішшю тетрагідрофуран/вода/піридин (10:10:1, 200мл), метанолом (200мл), водою (200мл), тетрагідрофураном (200мл), дихлорометаном (200мл), метанолом (3x200мл) і дихлорометаном (3x200мл). Смолу сушать у вакуумі (55°C, 12 годин), в результаті одержують зазначену в заголовку сполуку 11a (97г).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

2-(3-хлорпропіл)діоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (11b);

2-(5-хлорпентил)діоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (11c)

Приклад 12

1-[3-[[3-(1H-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (4s).

2-(4-Хлорбутил)діоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (11a) (8,0г, 6,1ммоль) суспендують у сухому N,N-диметилформаміді (90мл). Додають йодид натрію (3,38г, 22,5ммоль), потім діізопропілетиламін (6,30мл, 36ммоль) і 1-[3-(метиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (5,56г, 18ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують при цій температурі протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури смолу збирають фільтруванням і промивають N,N-диметилформамідом (3x65мл), метанолом (3x60мл), тетрагідрофураном (3x60мл) і потім послідовно метанолом і тетрагідрофураном (кожного розчинника приблизно по 40мл, 5 циклів). Нарешті, смолу промивають тетрагідрофураном (4x40мл) і сушать у вакуумі (55°C, 12 годин, 9,5г).

Аліквоту цієї речовини (147мг, 0,112ммоль) і фенілгідазин гідрохлорид (43мг, 0,297ммоль) змішують у реакційній пробірці. Додають 0,5M розчин безводного хлориду цинку в оцтовій кислоті (1,5мл) і реакційну пробірку щільно закривають. Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при 75°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують і відфільтровану смолу промивають диметилсульфоксидом (1,5мл). До об'єднаних фільтратів додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,5мл). Розчин завантажують у колонку із твердою фазою для екстракційної хроматографії з оберненою фазою (C-18, 1г, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack кат. №220508), попередньо оброблену метанолом (3мл) і водою (3мл). Колонку промивають водою (4мл) і продукт елюють метанолом (4,5мл). Отриманий розчин завантажують у іонообмінну колонку (SCX, 1г, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack кат. №220776), попередньо оброблену 10% розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл), і колонку промивають метанолом (4мл) і ацетонітрилом (4мл), потім елюють 4N розчином аміаку в метанолі (4,5мл). Випарювання

летких розчинників приводить до одержання зазначеної в заголовку сполуки (4s) у вигляді безбарвного масла (22мг, 42%). РХ/МС (m/z) 468 (МН⁺), R_i=4,30, чистота: 83%.

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-[3-[[2-(5-метил-1Н-індол-3-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12a): РХ/МС (m/z) 468 (МН⁺), R_i=4,22, чистота: 96%;

1-[3-[[2-(7-фтор-1Н-індол-3-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12b): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,2-1,4 (м, 1Н), 1,4-1,55 (м, 1Н), 2,0-2,25 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,39 (т, 2Н), 2,60 (т, 2Н), 2,86 (т, 2Н), 5,05-5,21 (м, 2Н), 6,93-7,07 (м, 4Н), 7,17-7,3 (м, 2Н), 7,3-7,4 (м, 3Н), 7,4-7,5 (м, 1Н), 7,5-7,6 (т, 1Н); РХ/МС (m/z) 472 (МН⁺), R_i=4,12, чистота: 86%;

5-фтор-1-[3-[[3-(5-метил-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран (12c): РХ/МС (m/z) 475 (МН⁺), R_i=4,57, чистота: 92%;

5-фтор-1-[3-[[3-(7-фтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран (12d): РХ/МС (m/z) 479 (МН⁺), R_i=4,47, чистота: 94%;

1-[3-[[3-(5-метил-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12e): РХ/МС (m/z) 482 (МН⁺), R_i=4,54, чистота: 80%;

1-[3-[Етил[3-(1Н-індол-3-іл)пропіл]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12f): РХ/МС (m/z) 482 (МН⁺), R_i=4,31, чистота: 94%;

1-[3-[Етил[[2-(5-метил-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12g): РХ/МС (m/z) 482 (МН⁺), R_i=4,38, чистота: 89%;

1-[3-[[3-(7-фтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12h): РХ/МС (m/z) 486 (МН⁺), R_i=4,16, чистота: 79%;

1-[3-[[3-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12i): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,23-1,39 (м, 1Н), 1,39-1,54 (м, 1Н), 1,80 (тт, 2Н), 2,06-2,24 (м, 5Н), 2,30 (т, 2Н), 2,34 (т, 2Н), 2,68 (т, 2Н), 5,13 (д, 1Н), 5,17 (д, 1Н), 6,93 (дт, 2Н), 6,99 (т, 2Н), 7,21 (дд, 1Н), 7,23-7,29 (м, 1Н), 7,33 (д, 1Н), 7,40 (дд, 2Н), 7,47 (с, 1Н), 7,55 (д, 1Н), 8,01 (с, 1Н); РХ/МС (m/z) 486 (МН⁺), R_i=4,12, чистота: 98%;

1-[3-[Етил[2-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12j): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,02 (т, 3Н), 1,25-1,38 (м, 1Н), 1,42-1,54 (м, 1Н), 2,10 (ддд, 1Н), 2,18 (ддд, 1Н), 2,49 (т, 2Н), 2,56 (к, 2Н), 2,61-2,70 (м, 2Н), 2,74-2,82 (м, 2Н), 5,13 (д, 1Н), 5,18 (д, 1Н), 6,94 (дт, 2Н), 6,99 (т, 2Н), 7,19 (дд, 1Н), 7,23-7,30 (м, 2Н), 7,38 (дд, 2Н), 7,47 (с, 1Н), 7,54 (д, 1Н), 8,01 (с, 1Н); РХ/МС (m/z) 486 (МН⁺), R_i=4,24, чистота: 95%;

1-[3-[Етил[2-(7-фтор-1Н-індол-3-іл)етил]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12k): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,02 (т, 3Н), 1,22-1,37 (м, 1Н), 1,42-1,53 (м, 1Н), 2,0-2,2 (м, 2Н), 2,36-2,6 (м, 4Н), 2,67 (т, 2Н), 2,81 (т, 2Н), 5,12 (дд, 1Н), 5,16 (д, 1Н), 6,86-7,06 (м, 4Н), 7,2-7,4 (м, 5Н), 7,46 (д, 1Н), 7,54 (д, 1Н); РХ/МС (m/z) 486 (МН⁺), R_i=4,26, чистота: 91%;

1-[3-[[2-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12l): РХ/МС (m/z) 488 (МН⁺), R_i=4,30, чистота: 85%;

1-[3-[[3-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-5-фтор-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран (12m): РХ/МС (m/z) 495 (МН⁺), R_i=4,64, чистота: 94%;

1-[3-[[4-(5-метил-1Н-індол-3-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12n): РХ/МС (m/z) 496 (МН⁺), R_i=4,50, чистота: 78%;

1-[3-[Етил[3-(5-метил-1Н-індол-3-іл)пропіл]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12o): РХ/МС (m/z) 496 (МН⁺), R_i=4,50, чистота: 92%;

1-[3-[Етил[3-(7-фтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12p): РХ/МС (m/z) 500 (МН⁺), R_i=4,39, чистота: 91%;

1-[3-[Етил[3-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12q): ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0,95 (т, 3Н), 1,21-1,36 (м, 1Н), 1,36-1,50 (м, 1Н), 1,77 (тт, 2Н), 2,10 (ддд, 1Н), 2,18 (ддд, 1Н), 2,34-2,50 (м, 6Н), 2,65 (т, 2Н), 5,12 (д, 1Н), 5,15 (д, 1Н), 6,90-7,04 (м, 4Н), 7,20 (дд, 1Н), 7,25 (дд, 1Н), 7,30 (д, 1Н), 7,36 (м, 2Н), 7,45 (с, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 8,12 (с, 1Н); РХ/МС (m/z) 500 (МН⁺), R_i=4,35, чистота: 94%.

1-[3-[[3-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12r): РХ/МС (m/z) 502 (МН⁺), R_i=4,55, чистота: 91%;

1-[3-[[2-(7-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12s): РХ/МС (m/z) 502 (МН⁺), R_i=4,41, чистота: 80%;

1-[3-[[2-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)етил]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12t): РХ/МС (m/z) 502 (МН⁺), R_i=4,44, чистота: 95%;

1-[3-[[2-(5,7-дифтор-1Н-індол-3-іл)етил]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12u): РХ/МС (m/z) 504 (МН⁺), R_i=4,35, чистота: 92%;

1-[3-[[4-(5-фтор-1Н-індол-3-іл)бутил]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12v): РХ/МС (m/z) 514 (МН⁺), R_i=4,50, чистота: 91%;

1-[3-[[4-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12w): РХ/МС (m/z) 516 (МН⁺), R_i=4,59, чистота: 90%;

1-[3-[[3-(5-хлор-1Н-індол-3-іл)пропіл]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12x): РХ/МС (m/z) 516 (МН⁺), R_i=4,56, чистота: 97%;

1-[3-[[3-(5,7-дифтор-1Н-індол-3-іл)пропіл]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12y): РХ/МС (m/z) 518 (МН⁺), R_i=4,47, чистота: 90%;

1-[3-[[2-(5-бром-1Н-індол-3-іл)етил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12z): РХ/МС (m/z) 532 (МН⁺), R_i=4,46, чистота: 87%;

1-[3-[[3-(5-бром-1Н-індол-3-іл)пропіл]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12aa): РХ/МС (m/z) 546 (МН⁺), R_i=4,59, чистота: 88%;

1-[3-[[2-(5-бром-1Н-індол-3-іл)етил]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ab): РХ/МС (m/z) 546 (МН⁺), R_i=4,50, чистота: 90%;

1-[3-[[4-(5-бром-1H-індол-3-іл)бутил]метиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ac): PX/МС (m/z) 560 (MH⁺), R_t=4,61, чистота: 90%;

1-[3-[[3-(5-бром-1H-індол-3-іл)пропіл]етиламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ad): PX/МС (m/z) 560 (MH⁺), R_t=4,62, чистота: 92%.

1-[3-[Етил[2-(5-йод-1H-індол-3-іл)етил]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ae): PX/МС (m/z) 594 (MH⁺), R_t=4,60, чистота: 82%;

1-[3-[Етил[3-(5-йод-1H-індол-3-іл)пропіл]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12af): PX/МС (m/z) 608 (MH⁺), R_t=4,72, чистота: 71%;

1-[2-[[4-(5-хлор-1H-індол-3-іл)бутил]метиламіно]етил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ag): PX/МС (m/z) 502 (MH⁺), R_t=4,50, чистота: 90%;

1-[2-[[4-(5-бром-1H-індол-3-іл)бутил]метиламіно]етил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ah): PX/МС (m/z) 546 (MH⁺), R_t=4,55, чистота: 83%;

1-[4-[[2-(5,7-дифтор-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ai): PX/МС (m/z) 504 (MH⁺), R_t=4,36, чистота: 87%;

1-[4-[[2-(7-хлор-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12aj): PX/МС (m/z) 502 (MH⁺), R_t=4,42, чистота: 70%;

1-[4-[[2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ak): PX/МС (m/z) 502 (MH⁺), R_t=4,45, чистота: 91%;

1-[4-[[2-(5-бром-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12al): PX/МС (m/z) 546 (MH⁺), R_t=4,48, чистота: 90%;

1-[4-[[2-(5-метил-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12am): PX/МС (m/z) 482 (MH⁺), R_t=4,37, чистота: 87%;

1-[4-[[2-(5-йод-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12an): PX/МС (m/z) 594 (MH⁺), R_t=4,57, чистота: 83%;

1-[4-[[2-(5-(2-метил-2-пропіл)-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ao): PX/МС (m/z) 524 (MH⁺), R_t=4,85, чистота: 91%;

1-[4-[[2-(5-(2-пропіл)-1H-індол-3-іл)етил]метиламіно]бутил]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (12ар): PX/МС (m/z) 510 (MH⁺), R_t=4,72, чистота: 92%.

Приклад 13

1-[3-[[2-(5-метил-1H-індол-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13a).

2-(3-Хлорпропіл)-1,3-діоксолан-4-ілметоксиметилполістирол (2,0г, 1,6ммоль) суспендують у сухому N,N-диметилформаміді (15мл). Додають йодид натрію (0,67г, 4,5ммоль), потім діізопропілетиламін (1,70мл, 9,6ммоль) і аліламін (0,28г, 4,8ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 80°C і перемішують при цій температурі протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури смолу фільтрують і промивають N,N-диметилформамідом (3x15мл), метанолом (3x15мл), тетрагідрофураном (3x15мл) і послідовно метанолом і тетрагідрофураном (кожного розчинника по 10мл, 5 циклів). І нарешті, смолу промивають тетрагідрофураном (4x10мл) і сушать у вакуумі (55°C, 12 годин). Смолу суспендують у сухому N,N-диметилформаміді (20мл). Додають йодид натрію (0,60г, 4,0ммоль), потім діізопропілетиламін (0,48мл, 2,7ммоль) і 1-(3-хлорпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (9) (0,79г, 2,5ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при 80°C. Після охолодження до кімнатної температури смолу фільтрують і промивають N,N-диметилформамідом (3x15мл), метанолом (3x15мл), тетрагідрофураном (3x15мл) і потім послідовно метанолом і тетрагідрофураном (кожного по 15мл, 5 циклів). Нарешті, смолу промивають тетрагідрофураном (4x15мл) і сушать у вакуумі (55°C, 12 годин, 2,1г). Аліквоту цієї речовини (120мг, приблизно 0,08ммоль) і 4-метилфенілгідазин гідрохлорид (приблизно 40мг, 0,20ммоль) змішують у реакційній пробірці. Додають 0,5М розчин безводного хлориду цинку в оцтовій кислоті (1,5мл) і реакційну пробірку щільно закривають. Реакційну суміш перемішують протягом 12 годин при 75°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують і смолу промивають диметилсульфоксидом (1,5мл). До об'єднаних фільтратів додають насичений водний розчин бікарбонату натрію (1,5мл). Розчин завантажують у колонку хроматографії з оберненою фазою (C-18, 1г, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack, кат. №220508), попередньо оброблену метанолом (3мл) і водою (3мл). Колонку промивають водою (4мл) і продукт елюють метанолом (4,5мл). Після випарювання летких розчинників продукт очищають препаративною HPLC з оберненою фазою. Отриманий розчин завантажують у іонообмінну колонку (SCX, 1г, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack номер по кат. 220776), попередньо оброблену 10% розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл) і колонку промивають метанолом (4мл) і ацетонітрилом (4мл), потім елюють 4N розчином аміаку в метанолі (4,5мл). Випарювання летких розчинників приводить до одержання зазначеної в заголовку сполуки (13a) у вигляді безбарвного масла (2мг, 4мкмоль, 5%). PX/МС (m/z) 494 (MH⁺), R_t=4,44, чистота: 93%.

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-[3-[[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13b): PX/МС (m/z) 498 (MH⁺), R_t=4,31, чистота: 96%;

1-[3-[[2-(7-фтор-1H-індол-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13c): PX/МС (m/z) 498 (MH⁺), R_t=4,34, чистота: 86%;

1-[3-[[3-(5-фтор-1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13d): PX/МС (m/z) 512 (MH⁺), R_t=4,48, чистота: 96%;

1-[3-[[3-(7-фтор-1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13e): PX/МС (m/z) 512 (MH⁺), R_t=4,49, чистота: 78%;

1-[3-[[2-(5-хлор-1H-індол-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13f): PX/МС (m/z) 514 (MH⁺), R_t=4,52, чистота: 86%;

1-[3-[[2-(5,7-дифтор-1H-індол-3-іл)етил]пропіламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13g): PX/МС (m/z) 518 (MH⁺), R_t=4,47, чистота: 89%;

1-[3-[[2-(5-(2-пропіл)-1H-індол-3-іл)етил](2-пропіл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-

дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13h): PX/MC (m/z) 524 (MH⁺), R_i=4,78, чистота: 96%;
 1-[3-[[3-(4-фтор-7-метил-1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13i): PX/MC (m/z) 526 (MH⁺), R_i=4,65, чистота: 83%;
 1-[3-[[2-(4-хлор-7-метил-1H-індол-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13j): PX/MC (m/z) 528 (MH⁺), R_i=4,67, чистота: 79%;
 1-[3-[[3-(5-хлор-1H-індол-3-іл)пропіл](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13k): PX/MC (m/z) 528 (MH⁺), R_i=4,63, чистота: 78%;
 1-[3-[[2-(5-піроло[3,2-h]-1H-хінолін-3-іл)етил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13l): PX/MC (m/z) 531 (MH⁺), R_i=3,43, чистота: 91%;
 1-[3-[[3-(7-фтор-1H-індол-3-іл)пропіл](2-фурилметил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13m): PX/MC (m/z) 552 (MH⁺), R_i=4,58, чистота: 82%;
 1-[3-[[4-(7-карбокси-1H-індол-3-іл)бутил](проп-2-ен-1-іл)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13n): PX/MC (m/z) 552 (MH⁺), R_i=4,17, чистота: 69%;
 1-[3-[[2-(5-бром-1H-індол-3-іл)етил]пропіламіно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13o): PX/MC (m/z) 560 (MH⁺), R_i=4,62, чистота: 96%;
 1-[3-[[3-(1H-індол-3-іл)пропіл](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13p): PX/MC (m/z) 574 (MH⁺), R_i=4,78, чистота: 93%;
 1-[3-[[2-(5-метил-1H-індол-3-іл)етил](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13q): PX/MC (m/z) 574 (MH⁺), R_i=4,82, чистота: 93%;
 1-[3-[[2-(5-фтор-1H-індол-3-іл)етил](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13r): PX/MC (m/z) 578 (MH⁺), R_i=4,71, чистота: 95%;
 1-[3-[[3-(1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-іл)пропіл](2-фурилметил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13s): PX/MC (m/z) 585 (MH⁺), R_i=3,60, чистота: 90%;
 1-[3-[[3-(5-метил-1H-індол-3-іл)пропіл](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13t): PX/MC (m/z) 588 (MH⁺), R_i=4,96, чистота: 82%;
 1-[3-[[3-(5-фтор-1H-індол-3-іл)пропіл](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13u): PX/MC (m/z) 592 (MH⁺), R_i=4,82, чистота: 90%;
 1-[3-[[2-(5,7-дифтор-1H-індол-3-іл)етил](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13v): PX/MC (m/z) 596 (MH⁺), R_i=4,84, чистота: 92%;
 1-[3-[[4-(1H-піроло[3,2-h]хінолін-3-іл)бутил](2-фурилметил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13w): PX/MC (m/z) 599 (MH⁺), R_i=3,71, чистота: 83%;
 1-[3-[[2-(2-феноксиетил)[2-[5-(2-пропіл)-1H-індол-3-іл)етил]аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13x): PX/MC (m/z) 602 (MH⁺), R_i=5,24, чистота: 78%;
 1-[3-[[2-(5-бром-1H-індол-3-іл)етил](2-феноксиетил)аміно]пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (13y): PX/MC (m/z) 638 (MH⁺), R_i=4,98, чистота: 91%.

Приклад 14

1-(3-йодпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (14a).

Розчин/суспензію 1-(3-хлорпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (20г, 35ммоль, 80% чистота) і йодид натрію (285г, 1,9моль) у сухому ацетоні (200мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш випаровують і розподіляють між ефіром і водою. Ефірний шар відокремлюють і промивають послідовно водою і насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випаровують, в результаті одержують 1-(3-йодпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (25,8г, 99%, чистота 80%) у вигляді густого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,6-1,9 (м, 2H), 2,21 (ддд, 1H), 2,31 (ддд, 1H), 3,16 (тд, 2H), 5,12 (дт, 1H), 5,21 (дт, 1H), 7,02 (т, 2H), 7,41 (д, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,62 (дк, 1H).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-(2-йодетил)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (14b): жовте масло, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,4-2,9 (м, 2H), 3,38 (дт, 1H), 3,46 (дт, 1H), 5,15 (д, 1H), 5,21 (д, 1H), 7,03 (т, 2H), 7,35-7,48 (м, 3H), 7,52 (с, 1H), 7,62 (д, 1H);

1-(4-йодбутил)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (14c): жовте масло, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,1-1,5 (м, 2H), 1,81 (тт, 2H), 2,00-2,30 (м, 2H), 3,11 (т, 2H), 5,14 (д, 1H), 5,20 (д, 1H), 7,01 (т, 2H), 7,35-7,47 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,60 (д, 1H).

Приклад 15.

1-(3-(Етиламіно)пропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (15a).

До розчину 1-(3-йодпропіл)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрилу (12,9г, 30ммоль, чистота 8%) у етанолі (150мл), що перемішують, порціями додають розчин етиламіну (20,3г, 450ммоль) у ТГФ (50мл) і суміш перемішують протягом ночі. Розчин випаровують і розчиняють/суспендують у воді. Значення рН доводять до 12 за допомогою водного гідроксиду натрію (2М) і суміш екстрагують ефіром. Органічний екстракт промивають насиченим розчином солі, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випаровують, одержують масло. Це масло очищають хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту спочатку 50% (об./об.) суміш етилацетат/гептан, потім 10% об./об. триетиламін/40% об./об. етилацетат/гептан і нарешті 20% об./об. триетиламін/етилацетат, одержують зазначену в заголовку сполуку (5,52г, 57%) у вигляді блідо-жовтого масла, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,05 (т, 3H), 1,2-1,6 (м, 2H), 2,15 (ддд, 1H), 2,24 (ддд, 1H), 2,57 (к, 2H), 2,58 (т, 2H), 5,12 (дт, 1H), 5,20 (дт, 1H), 7,00 (т, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,42 (дд, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,58 (ддт, 1H).

Аналогічно одержують наступні сполуки:

1-(2-(Метиламіно)етил)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (15b): жовте масло; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,38 (с, 3H), 2,33-2,72 (м, 4H), 5,13 (д, 1H), 5,20 (д, 1H), 7,01 (т, 2H), 7,37-7,47 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,59 (д, 1H);

1-(4-(Метиламіно)бутил)-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроізобензофуран-5-карбонітрил (15c): жовте масло; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,00-1,45 (м, 2H), 1,46 (тт, 2H), 2,10 (ддд, 1H), 2,21 (ддд, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,50 (т, 2H), 5,13 (д, 1H), 5,19 (д, 1H), 7,00 (т, 2H), 7,34-7,46 (м, 3H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (д, 1H).

Фармакологічне тестування

Афінитет сполук даного винаходу до 5-HT_{1A}-рецепторів визначають шляхом вимірювання інгібування зв'язування радіоактивного ліганду з 5-HT_{1A}-рецепторами, як описано в приведеному нижче тесті.

Інгібування зв'язування ³H-5-СТ з 5-HT_{1A}-рецепторами людини

Даним способом інгібування лікарськими засобами зв'язування 5-HT_{1A} агоніста ³H-5-карбоксамідотриптаміну (³H-5-стиптицину) із клонованими 5-HT_{1A}-рецепторами людини, стабільно експресованими в клітинах HeLa (HA7), що зазнали трансфекції, визначають у досліді in vitro (Fargin, A. et al., J. Biol. Chem., 1989, 264, 14848). Дослід проводять як модифікацію способу, описаного в публікації Harrington, M.A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 1098. 5-HT_{1A}-рецептори людини (40мкг клітинного гомогенату) інкубують протягом 15 хвилин при 37°C в 50мМ Tris-буфері при pH 7,7 у присутності ³H-5-СТ. Неспецифічне зв'язування визначають включенням 10мкм метерголіну. Реакцію закінчують швидким фільтруванням крізь фільтри Unifilter GF/B на харвестері клітин марки Tomtec Cell Harvester. Кількість клітин на фільтрах підраховують на лічильнику Packard Top Counter. Отримані результати представлені в таблиці нижче.

Сполуки даного винаходу також випробовують на їх вплив на зворотне захоплення серотоніну в наступному досліді:

Інгібування захоплення ³H-5-СТ в синапсосомах мозку щура

За допомогою даного методу визначається in vitro здатність лікарських засобів інгібувати акумулювання ³H-5-СТ у цільних синапсосомах мозку щура. Випробування проводять відповідно до опису, приведеному в публікації Hyttel, J., Psychopharmacology, 1978, 60, 13. Отримані результати представлені в таблиці.

Таблиця

Сполука №	Інгібування ³ H-5-СТ зв'язування IC ₅₀ (нМ) % інгібування при 100нМ	Інгібування зворотного захоплення серотоніну IC ₅₀ (нМ) % інгібування при 100нМ
1a	39	60
1b	12	13
1c	53	85
2a	1,0	340
2b	6,4	40
2e	38	15
2f	8,6	14
2g	40	20
2j	41	9,7
2m	4,7	Не випробувалося
2n	15	Не випробувалося
2o	12	31
4a	23	54
4b	63	59% інг. при 100нМ
4c	11	4% інг. при 100нМ
4d	4,5	7% інг. при 100нМ
4e	17	160
4f	1,6	4% інг. при 100нМ
4g	18	28% інг. при 100нМ
4h	3,2	69
4i	1,9	26% інг. при 100нМ
4j	6,1	78
4k	0,42	100
4l	76% інг. при 100нМ	27% інг. при 100нМ
4m	65% інг. при 100нМ	74% інг. при 100нМ
4n	14	39% інг. при 100нМ
4o	26	73
4p	19	6% інг. при 100нМ
4q	16	60% інг. при 100нМ
4r	11	19% інг. при 100нМ
4s	30	35
4t	69% інг. при 100нМ	73% інг. при 100нМ
4u	58% інг. при 100нМ	44% інг. при 100нМ
12b	43	10
12c	19	17
12d	31	12
12f	4,7	13
12i	27	20
12j	7,9	14
12k	3,6	8,4
12o	6,2	49% інг. при 100нМ
12p	19	11
12q	12	6,3
12r	16	47% інг. при 100нМ

12s	7,7	18
12u	9,0	22
12v	39	12
12x	14	50% інг. при 100нМ
12aa	16	37% інг. при 100нМ
12ab	20	50% інг. при 100нМ
12ad	21	35% інг. при 100нМ
12ae	11	49% інг. при 100нМ
12af	31	38% інг. при 100нМ
13b	7,4	44
13c	9,6	12
13d	15	21
13e	22	27
13f	31	16% інг. при 100нМ
13g	18	49% інг. при 100нМ
13j	16	61% інг. при 100нМ
13k	19	Не випробувалося
13p	23	Не випробувалося
13q	12	Не випробувалося
13r	8,9	Не випробувалося
13t	23	Не випробувалося
13u	22	Не випробувалося
13v	23	Не випробувалося
13x	26	Не випробувалося
Піндолол*	100	
Пароксетин*	-	0,29

* Контрольні сполуки таблиці

Крім того, 5-HT_{1A}-антагоністична активність деяких сполук даного винаходу оцінювалася *in vitro* на клонуваних 5-HT_{1A}-рецепторах, стабільно експресованих у клітинах HeLa (HA7), що піддали трансфекції. У цьому досліді 5-HT_{1A}-антагоністичну активність оцінюють шляхом вимірювання здатності сполук протистояти 5-HT-індукованому інгібуванню індукованою форсколіном акумуляції циклічного аденозинмонофосфату. Цей аналіз здійснювали як модифікацію способу, описаного Pauwels, P.J. et al., Biochem. Pharmacol. 1993, 45, 375.

З приведених вище результатів видно, що сполуки даного винаходу виявляють афінитет до 5-HT_{1A}-рецептора. Тому вважається, що багато сполук даного винаходу мають цінну активність інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Відповідно, сполуки вважаються корисними для лікування психічних і неврологічних розладів, що перелічені вище.

Фармацевтичний препарат

Фармацевтичні препарати винаходу можуть бути одержані стандартними методами. Наприклад, таблетки можуть бути одержані змішанням активного інгредієнта зі звичайними ад'ювантами і/або наповнювачами і наступним пресуванням на стандартному пристрої для таблетування. Приклади ад'ювантів або наповнювачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, смоли і т. ін. Можуть застосовуватися і будь-які інші ад'юванти або добавки, які звичайно використовуються для таких цілей як підфарбування, надання приємного смаку, консервація і т. ін., за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути отримані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчинника для ін'єкції, переважно в стерильній воді, з наступним доведенням розчину до потрібного об'єму, стерилізацією розчину і наповненням цим розчином придатних ампул або пляшечок. Може додаватися будь-яка придатна добавка, що звичайно використовується в таких препаратах, наприклад, регулятори тонічності розчину, консерванти, антиоксиданти і т. ін.

Фармацевтичні композиції даного винаходу або композиції, що виробляються відповідно до даного винаходу, можуть вводитися будь-яким придатним способом, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, порошків, сиропів і т. ін., або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для одержання таких композицій можуть використовуватися добре відомі способи, а також будь-які фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі, розріджувачі або інші добавки, що звичайно використовуються для цих цілей.

Звичайно, сполуки даного винаходу вводяться у вигляді стандартної дозованої лікарської форми, що містить зазначені сполуки в кількості приблизно від 0,01 до 1000мг. Загальна щоденна доза звичайно знаходиться в інтервалі приблизно 0,05-500мг і найбільш переважно приблизно від 0,1 до 50мг активної сполуки даного винаходу.