



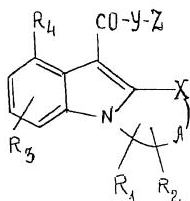
УКРАЇНА

(19) UA (11) 41311 (13) C2

(51) 7 C07D487/04, A61K31/445

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) КОНДЕНСОВАНІ ІНДОЛЬНІ ПОХІДНІ ЯК АНТАГОНІСТИ 5HT<sub>4</sub> РЕЦЕПТОРА, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

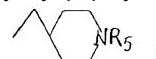
(21) 94095780  
(22) 10.03.1993  
(24) 17.09.2001  
(31) 9205428.7, 9218846.5, 9227045.3  
(32) 12.03.1992, 05.09.1992, 29.12.1992  
(33) GB, GB, GB  
(86) PCT/GB93/00506, 10.03.1993  
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.  
(72) Гастер Леремі Мері, GB, Уімен Пол Адріан, GB  
(73) СМІТКЛАЙН БІЧЕМ ПЛС, GB  
(56) EP, 0429984, C07D209/42, 1991  
(57) 1. Конденсированное индольное производное формулы (1) или фармацевтически приемлемая его соль:



(1)

где  
X представляет O,  
A представляет - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,  
R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> – водород,  
R<sub>3</sub> – водород,

R<sub>4</sub> – водород, Y – NH,  
Z представляет группу формулы:



где R<sub>5</sub> представляет водород, C<sub>1-12</sub>алкил, фенил (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или

R<sub>5</sub> представляет (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub> – R<sub>10</sub>, где Z=2 или 3, и R<sub>10</sub> выбран из фенокси и SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> = водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой гидрохлорид N-[(1-н.бутил-4-пиперидил)метил]-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид.

3. Фармацевтическая композиция, проявляющая активность антагониста 5-HT<sub>4</sub>рецептора, содержащая активный ингредиент и вспомогательные добавки, **отличающаяся** тем, что в качестве активного компонента содержит эффективное количество соединения по п. 1.

4. Соединение по п. 1 или 2, проявляющее активность антагониста 5-HT<sub>4</sub>рецептора.

Приоритет по признакам:

от 12.03.92: R<sub>5</sub> – водород, C<sub>1-10</sub>алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

от 05.09.92: R<sub>5</sub> – C<sub>11-12</sub>алкил;

от 29.12.92: R<sub>5</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-R<sub>10</sub>.

Это изобретение относится к новым соединениям, имеющим фармакологическую активность, способу их получения и применения в качестве фармацевтических препаратов.

В Европейской заявке № А-429984 (Нишин Флоур Миллинг Ко., Лтд.,) описаны производные, индола, имеющие активность антагониста 5-HT<sub>4</sub>рецептора.

В Европейском журнале "Фармакология", 146 (1988), 187-188 и в Наунин – Шмиедеберг's Арг. Фармакол. (1989), 340:403-410 описаны неклассический рецептор 5-окситриптами, который теперь известен, как рефектор 5-HT<sub>4</sub>, и ICS 205 – 930, являющийся также антагонистом рецептора 5-HT<sub>3</sub>, который действует в качестве антагониста на этом рецепторе.

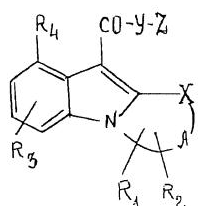
В международной заявке РW 091/16045 (Смитклайн энд Френч Лабораториз Лимитед)

описано применение антагонистов рецепторов 5-HT<sub>4</sub> для лечения сердечной аритмии и паралича.

В европейской заявке № А-501322 (Глаксо Групп Лимитед) описаны производные индола, имеющие активность антагониста рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

Теперь открыт класс новых различных по структуре соединений, которые представляют собой индоловые производные, 1,2-дизамещенные алкиленокси, с азициклической, конденсированной азибициклической или аминокликовой составляющей эти соединения имеют активность антагониста рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

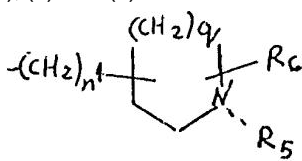
Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением получено соединение формулы (1) или приемлемая для фармацевтических целей его соль:



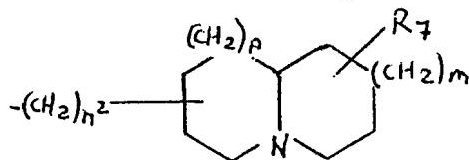
(I)

где:

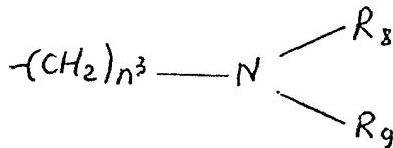
X = O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH или NR, где:  
 R = водород или C<sub>1-6</sub>алкил;  
 A = цепь насыщенного или ненасыщенного полиметилена с 2-4 атомами углерода;  
 R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> = водород или C<sub>1-6</sub>алкил;  
 R<sub>3</sub> = водород, гало, C<sub>1-6</sub>алкил, amino, нитро или C<sub>1-6</sub>алкокси;  
 R<sub>4</sub> = водород, гало, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси;  
 Y = O или NH;  
 Z выбирают из группы, представленной формулами (a), (b) или (c):



(a)



(b)



(c)

где:

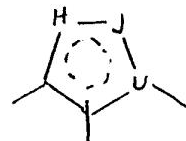
n<sup>1</sup>=1, 2, 3 или 4; n<sup>2</sup>=0, 1, 2, 3 или 4; n<sup>3</sup>=2, 3, 4 или 5;  
 q=0, 1, 2 или 3; p=0, 1 или 2; m=0, 1 или 2;  
 R<sub>5</sub> = водород, C<sub>1-12</sub>алкил, арахидил или R<sub>5</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-10, где z равен 2 или 3;  
 R<sub>10</sub> выбран из циано, гидроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, фенокси, C(O)C<sub>1-6</sub>алкила, COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, - CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, NR<sub>11</sub>COR<sub>12</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> или NR<sub>11</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> = водород или C<sub>1-6</sub>алкил; и R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> = независимо водород или C<sub>1-6</sub>алкил; и R<sub>9</sub> = водород или C<sub>1-10</sub>алкил;

или соединение формулы (1), в которой CO - Y связь замещена гетероциклическим биоизо-стерным соединением, имеющим активность рецептора 5-HT<sub>4</sub>.

Примеры алкиловых или алкил - содержащих групп включают в себя C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> или C<sub>12</sub> с разветвленной, нормальной цепью или циклический алкил в качестве соответствующей группы, C<sub>1-4</sub>алкиловые группы включают в себя метил, этил, п - и изо - пропил, п -, изо-, сек - терт - бутил. Циклический алкил включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Арил включает в себя фенил и нафтил, возможно замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из гало, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>алкокси.

Гало включает в себя фтор, хлор, бром и йод. Соответствующим биоизо-стерным соединением для связи амида или сложного эфира, содержащего Y в формуле (1), является соединение формулы (d):



(d)

где:

круг, обозначенный точками, представляет одну или две двойные связи в любом положении пятичленного кольца,

H, J, и 1 представляют независимо кислород, серу, азот или углерод при условии, что, по крайней мере, один из H, J и 1 - другой, а не углерод;

U - азот или углерод.

В европейской заявке № А - 328200 (Мерк Шарп энд Дохи Лтд.) даны соответствующие пример (d) для X, Y и Z, например, оксадиаоловая составляющая. X часто представляет собой J.

Значения для A включают в себя -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub> - где g=0, 1 или 2; -CH<sub>2</sub>-CH=CH-; -C(CH<sub>3</sub>)=CH - или когда X=CH или N, A - может быть -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH= или -CH=CH-CH=.

В примерах, которые будут представлены, описаны другие примеры A.

R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> = часто водород или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> = гем - диметил. Значение g часто равно 1.

R<sub>3</sub> = предпочтительно водород.

R<sub>4</sub> = предпочтительно водород или гало, например, фтор.

Y = предпочтительно O или NH.

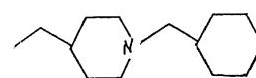
Когда Z выбран из подформулы (c), n<sup>3</sup> предпочтительно равно 2, 3 или 4.

R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> = предпочтительно оба - алкил, особенно один из R<sub>9</sub> и R<sub>10</sub> представляет (C<sub>4</sub> или больше) алкил.

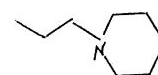
Конкретными значениями для Z, которые представляют особый интерес, являются следующие:



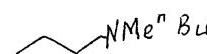
(i)



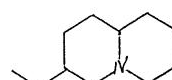
(ii)



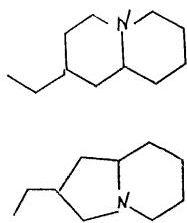
(iii)



(iv)



(v)



(vi)

(vii)

Изобретение также относится к новым соединениям формулы (1) с боковыми цепями (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) или (vii). Согласно другому аспекту пиперидиновое кольцо в (i), (ii) или (iii) может быть пирролидинином или азетидинилом, и/или N-заместителем в (i), либо (ii) может быть замещен  $C_3$  или главным образом алкилом или возможно замещенным бензилом.

Согласно другому аспекту N - заместитель в формуле (i) или в формуле (ii) может быть замещен  $(CH_2)_nR_4$ , как показано в формуле (1) и в конкретных примерах, представленных в заявке EP - A - 501322.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (1) включают в себя соли кислот от реакции присоединения с обычными кислотами, например, соляная, бромистоводородная, борная, фосфорная, серная кислоты и с фармацевтически приемлемыми органическими кислотами, например, уксусная, винная, малеиновая, лимонная, янтарная, метансульфокислота,  $\alpha$ -кетоглутаровая,  $\alpha$ -глицерофосфорная и глюкоза - 1 - фосфорная кислоты.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя четвертичные производные соединений формулы (1), например, соединения, кватернизованные соединениями  $R_x - T$ , где  $R_x = C_{1-6}$ алкил, фенил -  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{5-7}$ циклоалкил, а T = радикал, соответствующий аниону кислоты. Соответствующие примеры  $R_x$  включают в себя метил, этил и n- и изо - пропирил; и бензил и фенетил. Соответствующие примеры T включают в себя галоид, например, хлорид, бромид и йодид.

Примеры фармацевтически приемлемых солей также включают в себя внутренние соли, например, N-оксиды.

Соединения формулы (1), их фармацевтически приемлемые соли (включая четвертичные производные и N-оксиды) могут также образовывать фармацевтически приемлемые сольваты, например, гидраты, которые включают в указанное здесь соединение формулы (1) или его соль.

Также предусмотрено, что составляющая  $(CH_2)_n2$  в соединениях формулы (1), где Z = (v), может принимать  $\alpha$ ,  $\beta$  или конфигурацию, относящуюся к конденсированной азабициклической составляющей.

Соединения формулы (1) можно получить путем обычного соединения индоловой составляющей с Z. Соответствующие способы описаны в патентах Великобритании № 2125398A (Сандоз Лимитед), 1593146A и в патентах EP - A - 36269 (Бичем Груп р.л.с.), 429984 (Нишин Флор Миллинг Ко.) и 328200 (Мерк Шарп энд Дохм Лимитед).

Также даем ссылку на EP - A - 501322 (Глаксо Групп Лимитед). Следует отметить, что ввод/модификацию  $(CH_2)_nO$  - содержащего кольца или

$R_3/R_4$ , можно осуществлять до или после соединения.

Аза(би)циклические промежуточные химические соединения с боковой цепью являются известными соединениями, однако их можно получить в соответствии со способами, описанными в PCT/GB92/01519 и /01612 (Смитклайн Бичем р.л.с.).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют антагонисты рецептора 5-HT<sub>4</sub>, следовательно их можно использовать для лечения или профилактики желудочно-кишечных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний и расстройств центральной нервной системы (CNS).

Эти соединения представляют потенциальный интерес для лечения такого заболевания как синдром IBS (заболевание кишечника), в частности поноса при расстройствах пищеварительного тракта, то есть эти соединения блокируют способность рецептора 5-HT к побуждению кишок к действию через активизацию нейронов. При синдроме расстройства кишечника (IBS) у животных это можно проверить по уменьшению количества кала. Эти соединения также можно применять для лечения такой болезни как, например, недержание мочи, которое часто связано с синдромом IBS.

Их можно также применять для лечения других желудочно-кишечных заболеваний, например, тех, которые связаны с активностью в верхней части пищеварительного канала, и как противорвотные средства. В частности они могут найти потенциальное применение для устранения и симптомов гастрита при желудочно-кишечных заболеваниях и диспепсии. Противорвотную активность определяют на известных животных моделях, по рвоте, вызванной цитотоксичным веществом или радиацией.

Также полагают, что конкретные антагонисты рецептора 5-HT<sub>4</sub>, которые препятствуют возникновению мерцательной аритмии и других видов аритмии сердца, связанной с 5-HT, будут уменьшать возможность возникновения паралича (см. АДж. Кауман 1990, Наумин-Шмидебергс Арг. Фармакол., 342, 619-622. Соответствующий метод испытания на животных).

Полагают, что 5-HT, полученный из кровяных пластинок (тромбоцитов), вызывает аритмию, которая приводит к возникновению мерцательной аритмии сердца, и что нарушения сердечной деятельности связаны с симптоматической закупоркой кровеносных сосудов головного мозга и системической эмболией. Закупорка кровеносных сосудов головного мозга является причиной возникновения ишемической болезни, а сердце является наиболее известным источником материала для закупорки кровеносных сосудов. Особый интерес представляет частота возникновения эмболии, связанной с мерцательной аритмией сердца.

На активность, вызывающую состояние тревоги или беспокойства, вероятно оказывает влияние аммониев рог головного мозга (Думис и др., 1988, Мол. Фармакол., 34, 880-887). Активность можно продемонстрировать на стандартных животных моделях посредством испытания на социальное взаимодействие и посредством лабиринтного испытания-X.

Те, кто страдают мигренью, часто испытывают ситуации беспокойства и эмоционального стресса, которые предшествуют появлению головной боли (см. Sachs, 1985, Мигрень, Pan Books, Лондон). Также обнаружено, что в течение 48 часов приступов мигрени уровни циклического АМР значительно увеличиваются в спинно-мозговой жидкости (Welch и др., 1976, Головная боль, 16, 160-167). Считают, что мигрень, включая фазу, предшествующую началу приступа, и соответствующее увеличение уровней циклического АМР связаны с возбуждением рецепторов 5-НТ<sub>4</sub>, следовательно назначение антагониста рецептора 5-НТ<sub>4</sub> может принести потенциальную пользу в снятии приступа мигрени.

Также предложена фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением, содержащая соединение формулы (1) или фармацевтически приемлемую его соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Эти композиции получают путем смешения компонентов, и обычно они предназначены для приема внутрь, например, через рот, нос, ректально или парэнтерально, причем, как таковые, они могут быть в форме таблеток, капсул, жидких препаратов для орального применения, порошков, гранул, лепешек, порошков, аэрозолей для распыления через нос, свечей, растворов или суспензий для инъекции. Также предусматривается ввод лекарства под язык или через инъекцию в кожу. Составы, предназначенные для приема через рот, предпочтительны, поскольку они более удобны для применения.

Таблетки и капсулы для приема через рот обычно представлены в виде единичной дозы, причем они содержат обычные инертные наполнители, например, связующие, наполнители, разбавители, вещества для таблетирования, смазки, диспергаторы, красители, ароматизирующие вещества и увлажнители. На таблетки можно нанести известными способами покрытие, например, против раздражения кишечника.

Соответствующие наполнители для применения включают в себя целлюлозу, маннит, лактозу и другие подобные вещества. Соответствующие диспергаторы включают в себя крахмал, поливинилпирролидон и такие производные крахмала как, например, крахмал гликолят натрия. Соответствующие смазки включают в себя, например, стеарат магния.

Соответствующие фармацевтически приемлемые увлажнители включают в себя лауриловый сульфат натрия. Жидкие препараты для приема через рот могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров либо в форме сухого продукта для смешивания с водой или другим соответствующим носителем до его применения. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, например, суспендирующие агенты, например, сорбитол, сироп, метилцеллюлозу, желатин, оксидилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрогенизированные съедобные жиры, эмульгаторы, например, лецитин, сорбитан-моноолеат или аравийская камедь; неводные носители, (которые могут включать в себя съедобные масла), например, мин-

дальное масло, ректифицированное кокосовое масло, масляные сложные эфиры, например, эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; антикоагуляторы, например, метил или пропил р-оксибензоат или сорбиновая кислота, и, если это требуется, то можно добавлять обычные ароматизирующие вещества или красители.

Жидкие препараты для принятия через рот обычно присутствуют в форме водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или в виде сухого продукта для смешения с водой или соответствующим носителем до его применения. Такие жидкие составы могут содержать обычные добавки, например, суспендирующие агенты, эмульгаторы, неводные носители (которые могут включать в себя съедобные масла), антикоагуляторы и ароматизирующие или окрашивающие вещества.

Составы для применения через рот можно получить обычными способами смешения, расфасовки или таблетирования. Можно применять операции повторного смешения для распределения активного вещества во всех этих составах с применением большого количества наполнителей. Такие операции, конечно, известны в технике.

Для парэнтерального применения готовят формы единичной дозы жидкости, содержащие соединение в соответствии с настоящим изобретением и стерильный растворитель. Соединение, в зависимости от растворителя и концентрации, можно суспендировать, либо растворять. Растворы для парэнтерального применения обычно готовят путем растворения соединения в растворителе, причем, до его заполнения в соответствующий пузырек или ампулу и герметизации, его стерилизуют через фильтр. Преимущественно в растворителе также растворяют фармацевтические препараты, усиливающие действие другого препарата, например, средства для местной анестезии, антикоагуляторы и буферные агенты. Для повышения устойчивости состав можно заморозить после его заполнения в пузырек, а воду можно удалить под вакуумом.

Суспензии для парэнтерального применения готовят по существу так же за исключением, что соединение суспендируют в носителе вместо его растворения и стерилизуют посредством подвешивания его действию окиси этилена до суспендирования в стерильном носителе. Преимущественно, для упрощения равномерного распределения соединения в соответствии с изобретением в состав добавляют поверхностно-активное вещество или увлажнитель.

Также, в соответствии с изобретением предложен способ лечения синдрома раздражения кишечника (IBS), заболеваний желудка и пищевода, диспепсии, аритмии сердца и паралича, состояния беспокойства и тревоги и/или приступов мигрени у млекопитающих, например, у людей, причем способ заключается в назначении эффективного количества соединения формулы (1) или фармацевтически приемлемой его соли. В частности, способ заключается в лечении синдрома раздражения кишечника (IBS), сердечной аритмии и паралича.

Количество, эффективное для лечения описанных расстройств, зависит от относительной эффективности соединений в соответствии с изобретением.

бретением, характера и сложности заболевания, а также веса млекопитающего. Однако единичная доза для взрослого человека весом 70 кг будет обычно содержать 0,05-1000 мг, например, 0,5-500 мг соединения в соответствии с изобретением. Единичные дозы можно принимать один или несколько раз в день, например, 2, 3 или 4 раза в день, обычно 1-3 раза в день, то есть в пределах 0,0001-50 мг/кг/день, обычно 0,0002-25 мг/день.

Вредные токсикологические эффекты не отмечаются в пределах указанной дозировки.

Изобретение также касается соединения формулы (1) или фармацевтически приемлемой

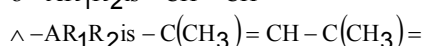
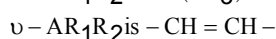
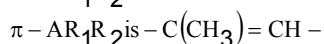
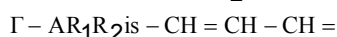
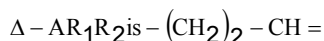
его соли для применения в качестве активного терапевтического вещества, в частности для применения в качестве антигониста рецептора 5-HT<sub>4</sub> для лечения описанных расстройств.

Также изобретение касается применения соединения формулы (1) в приготовлении медикамента для использования в качестве антагониста рецептора 5-HT<sub>4</sub> для лечения описанных болезней.

Следующие примеры иллюстрируют приготовление соединений формулы (1), следующее описание иллюстрирует получение промежуточных соединений.

Примеры								
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	r	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z
E1	H	H	1	H	H	O	O	(i)
E2	H	H	1	H	H	O	O	(vi)
E3	H	H	1	H	H	O	NH	(i)
E4	H	H	1	H	H	O	O	(iii)
E5	H	H	1	H	H	O	NH	(iii)
E6	H	H	0	H	H	O	O	(i)
E7		3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	H	H	O	O	(i)
E8	H	H	1	H	H	S	O	(i)
E9	H	H	2	H	H	O	O	(i)
E10	H	H	1	H	H	CH <sub>2</sub>	o	(i)
E11	H	H	0	H	H	CH <sub>2</sub>	O	(i)
E12	H	H	2	H	H	CH <sub>2</sub>	O	(i)
E13	H	H	0	H	H	CH <sub>2</sub>	NH	(i)
E14	H	H	0	H	H	O	NH	(i)
E15	H	H	1	H	H	O	O	Bzppm
E16	H	H	1	H	H	SO	O	(i)
E17	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	r	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z
E17	-	Δ	-	H	H	CH	O	(i)
E18	-	Γ	-	H	H	CH	O	(i)
E19	H	H	1	H	H	S	NH	(i)
E20	H	H	1	H	H	O	NH	Bzppm
E21	H	H	1	H	H	O	NH	ppm
E22	H	H	1	H	H	O	NH	<sup>n</sup> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> pp
E23	H	H	1	H	H	O	NH	(ii)
E24	H	H	1	H	H	O	NH	Etpm
E25	H	H	1	H	H	O	NH	MeSO <sub>2</sub> aEtpm
E26	H	H	1	H	H	O	NH	(vi)
E27	H	H	1	8-F	H	O	o	(i)
E28	H	H	1	8-F	H	O	NH	(i)
E29	H	H	1	H	H	NMe	O	(i)
E30	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	r	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z
E30	-	π	-	H	H	S	O	(i)
E31	H	H	0	H	H	S	O	(i)
E32	-	υ	-	H	H	S	O	(i)
E33	-	Λ	-	H	H	N	O	(i)
E34	H	H	0	H	H	S	NH	(i)
E35	-	υ	-	H	H	S	NH	(i)
E36	H	H	1	H	H	NH	O	(i)
E37	H	H	0	H	H	O	O	(vi)
E38	H	H	2	H	H	O	NH	(i)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	r	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	Y	Z
E39	H	H	Г	H	H	N	O	(i)
E40	H	H	0	H	H	S	O	(vi)
E41	H	H	0	H	H	S	NH	(vi)
E42	-	υ	-	H	H	S	O	(vi)
E43	-	υ	-	H	H	S	NH	(vi)
E44	H	H	1	H	H	S	O	(vi)
E45	-	Г	-	H	H	NH	NH	(i)
E46	H	H	1	H	H	N	NH	(i)



Bz - бензил

ppm - пиперидил-метил

aEt - аминоэтил

## Пример 1

(1-<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат(EI)

а) Суспензию индол-3-карбоновая кислота (500 мг, 0,003 моль) в дихлорометане (50 мл) обработали оксалилхлоридом (0,635 г, 0,005 моль) и двумя каплями диметилформамида. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем удалили под вакуумом растворитель, оставив кислый хлорид.

Раствор 1-бутил-4-пиперидинметанола, Дб, (513 мг, 0,0053 моль) в сухом THF (10 мл) в атмосфере азота охладили в ледяной ванне. По капле добавили п-бутиллитий (1,88 мм 1,6М раствора в гексане, 0,003 моль), и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 минут.

Кислый хлорид растворили в сухом THF (20 мл), и раствор добавляли по капле в раствор алкоголята лития при температуре 0°C.

Реакционной смеси позволили подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Растворитель удалили под вакуумом, а остаток разделили между хлороформом и водой. Хлороформ отделили, промыли несколько раз водой, высушили и концентрировали, получив (1-бутил-4-пиперидил)метил-1Н-индол-3-карбоксилат в виде бледно-коричневой смолы.

<sup>1</sup>HNMR (250 MHz) CDCl<sub>3</sub>

б: 9,90 (brs, 1H), 8,10-8,18 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,16-7,28 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,05-3,15 (brd, 2H), 2,40-2,49 (m, 2H), 0,90 (t, 3H), 1,20-2,18 (m, 11H).

в) Суспензию N-хлорсукцинимид (57 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (2 мл) обработали раствором (1-<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метилиндол-3-карбоксилата (100 мг, 0,32 ммоль) в хлороформе (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Бледно-желтый раствор обработали 3-бром-1-пропанолом (0,03 мл, 0,32 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов; затем посредством 10% - раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> повысили основность и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили

и концентрировали, оставив желтую смолу, которую растворили в ацетоне (6 мл), обработали безводным карбонатом калия (130 мг, 0,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь обработали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушили и концентрировали, оставив коричневое масло, которое подвергли хроматографии сначала на силикагеле, при этом элюирование осуществляли с хлороформом/метанолом (97:3), затем на основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив бесцветное масло. Его кристаллизовали из простого эфира/пентана для получения соединения (EI) в виде белого твердого вещества (11 мг) с температурой плавления 117-119°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,97 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 4H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,22-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup> 370.

## Пример 2

eq-хинолизидин-2-илметил-3,4-дигидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (E2)

а) eq-2-оксиметилхинолизидин (Н.Дж. Леонард и др., журнал "Органическая химия", 1957, 22, 1445) подвергли реакции с индол-3-хлоридом карбоновой кислоты с использованием способа, описанного в примере 1, для получения eq-хинолизидин-2-yl-метил 1-Н-индол-3-карбоксилата с температурой плавления 154-157°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,40 (br.s. 1H), 8,10-8,20 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 4,20 (d, 2H), 2,80-2,97 (m, 2H), 1,43-2,20 (m, 11H), 1,10-1,40 (m, 3H).

в) eq-хинолизидин-2-ил-метил 1Н-индол-3 карбоксилат обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течении 2 часов, затем 3-бром-1-пропанолом (2 эквивалента) в течение 16 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне с использованием способа, опи-

санного в примере 1в. Сырой продукт очистили, при этой применяли те же условия хроматографии, что и в примере 1в, для получения соединения в виде бесцветного масла (51%). Его превратили в хлористоводородную соль и кристаллизовали из ацетона при температуре плавления 164-167°C.

<sup>1</sup>HNMR (соль HCl) (d<sup>6</sup> DMSO)

б: 10,35 (br.s., 1H), 7,85 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,25-3,43 (m, 2H), 2,74-3,15 (m, 3H) 2,20-2,33 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,35-1,95 (m, 10H).

Пример 3

N-[(1-<sup>1</sup>бутил-4-пиперидил)метил]-3,4-дигидро-2H-[1,3] оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид (Е3)

Способ 1. Перемешанный раствор N-хлорсукцинимид (57 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (3 мл) обрабатывали раствором N-[(1-<sup>1</sup>бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид, DI, (100 мг, 0,32 ммоль) в хлороформе (8 мл) и поддерживали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывали 3-бром-1-пропанолом (0,03 мл, 0,32 ммоль). После перемешивания в течение 16 часов добавили еще 3-бром-1-пропанола (0,03 мл, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 3 часов, затем обрабатывали с избытком 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое растворили в ацетоне (10 мл), обработали безводным карбонатом калия (130 мг, 0,96 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток обрабатывали 10%-раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом, оставив желтое масло, которое подвергли хроматографии сначала на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (19:1), затем на основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом. Полученное бесцветное масло кристаллизовали из простого эфира, получив соединение (Е3) в виде белого твердого вещества (20 мг, 17%) с температурой плавления 110-113°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,34 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 3H), 6,55 (t, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H) 2,25-2,45 (m, 4H), 1,90-2,25 (m, 2H), 1,20-1,85 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>370.

Способ 2. Перемешанную суспензию N-[(1-<sup>1</sup>бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (DI, 120 г, 0,38 моль) в хлороформе (2 л) в атмосфере азота при комнатной температуре обрабатывали свежим дистиллированным 3-бром-1-пропанолом (69 мл, 0,77 моль), затем по частям добавляли сухой N-хлорсукцинимид (55 г, 0,42 моль) в течение 5 минут. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 2,5 часов, затем обрабатывали IMHCl в эфире (15 мл, 0,015 моль). Образовался умеренный экзотерм, и цвет реакции изменился на оранжевый. После дополнительных 2 часов смесь обрабатывали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700 мл), слой хлороформа отделили, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, оставив густое красное масло. Его обработали

ацетоном (1,5 л) и безводным карбонатом калия (130 г, 0,95 моль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток обрабатывали водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом. Спустя 2 часа при температуре 8°C, его профильтровали и высушили, получив 51,7 г соединения (Е3) в виде твердого вещества. Маточные жидкости извлекли при помощи IMHCl кислоты (800 мл), затем кислый экстракт превратили в основание с применением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали хлороформом (2 x 700 мл). Объединенные экстракты хлороформа высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (96:4). Получили желтое масло, которое после растирания в порошок простым эфиром дало дополнительно 21,3 г указанного соединения (Е3) в виде белого твердого вещества. Превращение в хлористоводородную соль и рекристаллизация из этанола /60-80 бензин дало белое твердое вещество с температурой плавления 254-256°C.

Соль HCl-<sup>1</sup>HNMR (D<sub>2</sub>O).

б: 7,90 (d, 1H), 6,88-7,20 (m, 3H), 4,35 (br.t., 2H), 3,70 (br.t., 2H), 3,40 (br.d., 2H), 3,20 (br.d., 2H), 2,9 (br.t., 2H), 2,65 (br.t., 2H), 2,12 (br.t., 2H) 1,20-1,90 (m, 9H), 0,87 (t, 3H).

Полученный элементарный анализ был следующим:

	Теоретическое значение	Обнаружено	
Углерод	65,09	64,76	64,75
Водород	7,95	7,73	7,77
Азот	10,35	10,35	10,36

Пример 4

2-(1-пиперидил)этил 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е4)

а) 1-пиперидинэтанол подвергали реакции с 1H-индол-3-хлоридкарбоновой кислотой, применяя способ, описанный в примере 1а, для получения 2-(1-пиперидил)этил 1H-индол-3-карбоксилата.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,6 (br.s., 1H), 8,03-8,12 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,50-2,65 (m, 4H), 1,35-1,70 (m, 6H).

в) 2-(1-пиперидил)этил 1H-индол-3-карбоксилат сначала обрабатывали N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-1-пропанолом (3 эквивалента) в течение 21 часов, после этого безводным карбонатом в ацетоне с использованием способа, описанного в примере 1в. Сырой продукт очистили, применяя те же условия хроматографии как и в примере 1в, для получения указанного соединения (Е4) в виде бледно-желтого масла (15%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона с точкой плавления 174-177°C.

Свободное основание: <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,02 (d, 1H), 7,07-7,30 (m, 3H), 4,40-4,55 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,45-2,65 (m, 4H), 2,25-2,38 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 4H) 1,35-1,50 (m, 2H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>329.

## Пример 5

N-[2-(1-пиперидил)этил]3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E5)

N-[2-(1-пиперидил)этил] 1H-индол-3-карбоксамид (D2) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом, затем 3-бром-1-пропанолом и после этого карбонатом калия в ацетоне в соответствии со способом, описанным в примере 3. Сырой продукт подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (19:1), получив бледно-желтое масло, которое кристаллизировали из простого эфира, получив указанное в заглавии, соединение (E5) в виде белого твердого вещества (29%) с точкой плавления 124-127°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,33 (d, 1H), 7,06-7,28 (m, 3H), 7,02 (br.t, H), 4,51 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,30-2,60 (m, 6H), 1,40-1,65 (m, 6H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>328.

## Пример 6

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидрооксазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (E6)

(1<sup>n</sup>-бутил-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбоксилат (E1a) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 4 часов, затем 2-бром-этанолом (2 эквивалента) в течение 18 часов с последующей обработкой безводным карбонатом калия в ацетоне (18 часов) способом, описанным в примере 1в. Сырой продукт очистили при тех же условиях хроматографии, что и в примере 1в, получив бесцветное масло (26%), которое кристаллизировали из простого эфира, получив указанный продукт (E6) в виде белого твердого вещества с точкой кипения 128-150°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,95-8,02 (m, 1H), 7,07-7,27 (m, 3H), 5,18-5,27 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 2,92-3,04 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 5H), 1,25-1,66 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) MH<sup>+</sup>356.

## Пример 7

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (E7)

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбоксилат (E1a) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-2,2-диметил-1-пропанолом (2 эквивалента) в течение 20 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне (2 1/2 дней) согласно способу, описанному в примере 1в. Сырой продукт подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), получив указанное соединение (E7) в виде твердого вещества белого цвета (10%) с точкой плавления 154-155°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,98 (d, 1H), 7,08-7,30 (m, 3H), 4,21 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,25-1,60 (m, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,93 (t, 3H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>399.

## Пример 8

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (E8)

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбоксилат, E1a (114 мг, 0,0010 моль) обрабатывали

сначала N-хлорсукцинимидом (180 мг, 0,0015 моль) в течение 2 часов, затем 3-хлор-1-пропантиолом (0,20 мл, 0,0020 моль) в течение 5 дней согласно способу, описанному в примере 1в. У полученного раствора повысили основность посредством 10% - раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом, получив темное масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), получив (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-2-(3-хлорпропилмеркапто)-1H-индол-3-карбоксилат в виде масла серого цвета (220 мг). Его растворили в ацетоне (50 мл), обрабатывали безводным карбонатом калия (220 мг, 0,0015 моль) и иодидом натрия (590 мг, 0,0026 моль) и нагревали под флегмой (орошением) в течение 8 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток обрабатывали 10%-раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток подвергли хроматографии на основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом. Полученное бесцветное масло кристаллизировали из простого эфира, получив указанное соединение (E8) в виде белого твердого вещества (80 мг, 21%) с точкой плавления 99-100°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,97-8,04 (m, 1H), 7,14-7,30 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H), 1,75-2,02 (m, 5H), 1,20-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) MH<sup>+</sup>386.

## Пример 9

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]оксазепино[3,2-а]индол-11-карбоксилат (E9)

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-1H-индол-3-карбоксилат (E1a) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 4-хлор-1-бутанолом (2 эквивалента) в течение 18 часов способом, описанным в примере 1в, полученный продукт изолировали как в примере 8, получив (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-2-(4-хлорбутокси)-1H-индол-3-карбоксилат в виде желтого масла. Раствор в ацетоне обработали безводным карбонатом калия и иодидом натрия и нагревали под орошением в течение 30 часов, затем его очистили, как в примере 8, получив указанное соединение (E9) в виде бледно-желтого масла (51%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизировали из ацетона, получив белое твердое вещество с точкой кипения 161-164°C.

Оксалатовая соль: - <sup>1</sup>HNMR (d<sup>6</sup>DMSO)

б: 7,85-7,95 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 4,15-4,30 (m, 4H), 4,10 (d, 2H), 3,35-3,45 (m, 2H), 2,80-3,05 (m, 4H), 1,80-2,10 (m, 7H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup>384.

## Пример 10

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-6,7,8,9-тетрагидропирид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (E10)

Раствор 6,7,8,9-тетрагидропирид [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты, D3, (400 мг, 0,00186 моль) в дихлорметане (20 мл) обрабатывали оксалилхлоридом (0,20 мл, 0,0023 моль) и 2 каплями DMF (диметилформамид) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концен-

трировали в вакууме, получив кислый хлорид в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Раствор (1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метанола (Д6) (0,32 г, 0,0186 моль) в сухом THF (тетрагидрофуран) (25 мл) при температуре 5°C в атмосфере азота обработали 1,5 М метиллитием в простом эфире (1,24 мл, 0,00186 моль) и оставили для перемешивания в течение 15 минут, затем обработали раствором упомянутого кислого хлорида в сухом THF (15 мл). После 16 часов при комнатной температуре смесь обработали насыщенным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (2 x 75 мл), высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (95:5), получив указанное соединение (Е10) в виде желтого масла. Его превратили в его хлористоводородную соль для получения белого твердого вещества с точкой плавления 230-232°C.

HCl соль: <sup>1</sup>HNMR (d<sup>6</sup>DMSO)

б: 10,3 (br.s., 1H), 7,92-8,03 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,43-3,56 (m, 2H), 3,23 (t, 2H) 2,82-3,05 (m, 4H), 1,85-2,12 (m, 7H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup>368.

Пример 11

(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилат (Е11)

Указанное соединение (Е11) приготовили из 2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а] индол-9-карбоновой кислоты (Д4), применяя способ из примера 10, и его изолировали в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета (24%) с точкой плавления 100-102°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,03-8,12 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H) 1,92-2,07 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 3H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup>354.

Пример 12

(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил 7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепин [1,2-а]индол-11-карбоксилат (12)

Указанное соединение (Е12) приготовили из 7,8,9,10-тетрагидро-6Н-азепин [1,2-а]индол-11-карбоновой кислоты (Д5) согласно способу из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (98:2), получив желтое масло, которое превратили в его хлористоводородную соль для получения твердого вещества (20%) с точкой плавления 196-198°C.

<sup>1</sup>HNMR (d<sup>6</sup>DMSO) – HCl соль

б: 10,52 (br.s., 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,35-3,55 (m, 4H), 2,80-3,10 (m, 4H), 1,55-2,15 (m, 13H) 1,24-1,40 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

MS (CI) M<sup>+</sup>383.

Пример 13

N-[(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксамид (Е13)

Раствор 2,3-дигидро-1Н-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоновой кислоты, Д4 (180 мг, 0,89 ммоль) в дихлорметане (20 мл) обработали оксалилхлори-

дом (0,096 мл, 1,1 ммоль) и 2 каплями диметилформамида (DMF), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме, получив кислый хлорид в виде желтого твердого вещества.

Раствор (1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метиламина, Д8 (150 мг, 0,89 ммоль) и триэтиламина (0,15 мл, 1,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере азота обрабатывали раствором упомянутого кислого хлорида в дихлорметане (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор обработали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, органический слой отделили, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его рекристаллизовали из этилацетата, получив соединение (Е13) в виде белого твердого вещества (180 мг, 55%) с точкой плавления 152-154°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,75-7,84 (m, 1H), 7,13-7,33 (m, 3H), 5,93 (br.t., NH), 4,10 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,65 (квинтет, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H) 1,60-2,10 (m, 6H), 1,22-1,55 (m, 5H), 0,90 (t, 3H).

MS (CI) M<sup>+</sup>354.

Пример 14

N-[(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил]-2,3-дигидро-оксазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид (Е14)

N-[(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (Д1) обрабатывали сначала N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 2-бромэтанолом (2 эквивалента) в течение 16 часов и после этого карбонатом калия (3 эквивалента) в ацетоне в течение 68 часов согласно способу из примера 1в.

Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (19:1) для получения указанного соединения (Е14) в виде белого твердого вещества с последующей рекристаллизацией из хлороформа/эфира (14%) при температуре плавления 156-158°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,19 (d, 1H), 7,00-7,30 (m, 3H), 6,00 (t, NT), 5,15 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,25-2,42 (m, 2H), 1,20-2,05 (m, 11H) 0,90 (t, 3H).

MS (CI) M<sup>+</sup>356.

Пример 15

(1-бензил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-2Н-[1,3] оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (Е15)

а) Индол-3-карбоновая кислота превратили в его кислый хлорид и затем подвергли реакции с 1-бензил-4-пиперидинметанол (Д7) согласно способу, описанному в примере 1а. Полученное оранжевое масло подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (9:1) для образования (1-бензил-4-пиперидил)метил-индол-3-карбоксилата в виде желтого масла (88%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,24 (s, 1H), 8,12-8,20 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,20-7,45 (m, 8H), 4,20 (d, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,90-3,04 (m, 2H), 1,73-2,10 (m, 5H), 1,36-1,58 (m, 2H).

в) (1-бензил-4-пиперидил)метил-индол-3-карбоксилат сначала обрабатывали N-хлорсукцинимидом (1,5 эквивалентов) в течение 2 часов, затем 3-бром-1-припаноном (2 эквивалента) в течение

ние 16 часов и после этого безводным карбонатом калия в ацетоне с использованием способа, описанного в примере 1в. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/этанолом (19:1) для получения указанного соединения (E15) в виде твердого вещества с последующей рекристаллизацией из хлороформа/эфира (47%) при температуре плавления 158-160°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,94-8,00 (m, 1H), 7,10-7,38 (m, 8H), 4,48-4,56 (m, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,28-2,39 (m, 2H), 1,75-2,08 (m, 5H) 1,35-1,55 (m, 2H).

MS (CI) MH<sup>+</sup> 403.

Пример 16

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-3,4-дигидро-1-оксо-2H-[1,3]тиазино[3,2-а]индол-10-карбоксилат (E16)

Раствор (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил 3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазино [3,2-а]индол-10-карбоксилата (E8, 80 мг, 0,21 ммоль) в ацетоне (5 мл) и воде (5 мл) обрабатывали перйодатом натрия (100 мг, 0,46 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем раствор обрабатывали и насыщали раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (2 x 25 мл). Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанола/хлороформа. Полученное бесцветное масло кристаллизовали из эфира, получив указанное соединение (E16) в виде белого твердого вещества (27 мг, 32%) с температурой плавления 130-135°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,24 (d, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 4,54 (dd, 1H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,05 (dt, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,21 (dq, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 2,30-2,45 (m, 3H), 1,80-2,10 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

MS (CI) MH<sup>+</sup> 403.

Пример 17

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил 6,7-дигидропирид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (E17)

Указанное соединение получили из 6,7-дигидропирид [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты (D8) согласно способу, описанному в примере 10, и подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом, получив желтое твердое вещество (18%) с температурой плавления 62-62°C (п - пентан).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,10-8,17 (m, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,18-7,33 (m, 3H), 6,25-6,35 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,29-2,38 (m, 2H), 1,75-2,04 (m, 5H) 1,25-1,55 (m, 6H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup> 366.

Пример 18

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-пиридо [1,2-а]индол-10-карбоксилат (E18)

Указанное соединение получили из пиридо [1,2-а]индол-10-карбоновой кислоты (D9) согласно способу из примера 10 и подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетата, получив желтое твердое вещество (10%) с температурой плавления 57-59°C (п - пентан).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,35-8,50 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 5H) 1,43-1,60 (m, 4H), 1,25-1,40 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup> 364.

Пример 19

N-[1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил]метил 3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E19)

Указанное соединение получили из N-[1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил]метил-индол-3-карбоксамид (D1в) согласно способу из примера 8 в виде белого твердого вещества (7%) с температурой плавления 141-142°C.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,70 (d, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 6,07 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 5H) 1,23-1,56 (m, H), 0,91 (t, 3H).

MS (EI) M<sup>+</sup> 385.

Пример 20

N-[1<sup>n</sup>-бензил-4-пиперидил]метил 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E20)

а) Индол-3-карбоновую кислоту превратили в хлорид этой кислоты и затем подвергли реакции с (1-бензил-4-пиперидил)метиламином (D10) согласно способу, раскрытому в описании 1а, для получения N-(1-бензил-4-пиперидил)метил индол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (60%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,90 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15-7,43 (m, 8H), 6,17 (t, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 1,87-2,08 (m, 2H), 1,54-1,82 (m, 3H), 1,23-1,50 (m, 2H),

в) Перемешенную суспензию N-[(1-бензил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (17,5 г, 0,050 моль) в хлороформе (250 мл) обработали 3-бром-1-пропен (10,1 мл, 0,11 моль) и N-хлорсукцинимидом (8,7 г, 0,065 моль) при комнатной температуре и за 15 минут получили прозрачный раствор.

После 1 часа реакционная смесь потемнела, изменив свой цвет от бледно-желтого до оранжевого, и температура повысилась до 38°C. Спустя еще 1 час реакционную смесь обработали 10% - раствором NaHCO<sub>3</sub>, слой хлороформа отделили, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 3% метанола/хлороформом. Промежуточное соединение 2-(3-бромпропокси)индол растворили в ацетоне (400 мл), обработали безводным карбонатом калия (11 г, 0,80 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток обработали водой (200 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 250 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали под вакуумом, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив указанное соединение (E20) в виде бледно-желтого масла (3,1 г, 15%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив белое твердое вещество с температурой плавления 169-170°C.

Свободное основание: -  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,32 (d, 1H), 7,05-7,38 (m, 8H), 6,53 (t, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 2H), 1,54-2,06 (m, 5H), 1,25-1,45 (m, 2H).

Пример 21

N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E21)

Перемешанную суспензию N-[(1-бензил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид-оксалатовой соли (E20, 2,25 г, 0,0046 моль) в этаноле (100 мл) и ледяной уксусной кислоты (4 мл) гидрогенизировали над 10% Pd-C (0,8 г) при атмосферном давлении и температуре 45°C в течение 18 часов. Смесь профильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Большая часть продукта была в виде твердого вещества, который отфильтровали. Этот материал встряхивали с концентрированным раствором карбоната калия (50 мл) и хлороформом (50 мл) вместе с остатком от фильтрата. Смесь профильтровали, отделили слой хлороформа и высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), затем концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде белого твердого вещества (1,52 г, 100%). Его кристаллизовали из хлороформа/60-80 бензила, температура плавления 139-141°C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 8,32 (d, 1H), 7,03-7,30 (m, 3H), 6,53 (t, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,27-2,40 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 4H) 1,10-1,30 (m, 2H).

MS (EI)  $M^+$  313.

Пример 22

N-(4-гексил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E22)

Раствор N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазино [3,2-а]индол-10-карбоксамида (E21, 250 мг, 0,70 ммоль) в ацетоне (12 мл) обработали 1-бромгексаном (0,14 мл, 1,0 ммоль) и безводным карбонатом калия (280 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 70 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанола/хлороформа, получив желтое масло. Его пропустили через короткую пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив соединение (E22) в виде бесцветного масла (150 мг, 54%). Его превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизовали из ацетона/эфира, получив белое твердое вещество с температурой плавления 170-171°C.

Свободное основание:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,32 (d, 2H), 7,02-7,30 (m, 3H), 6,53 (t, 1H), 4,48 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 4H), 1,83-1,96 (m, 2H) 1,20-1,81 (m, 13H), 0,88 (t, 3H).

MS (EI)  $M^+$  397.

Пример 23

N-(1-циклогексилметил-4-пиперидил)метил 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E23)

N-(4-пиперидилметил)3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E21) алкилировали циклогексилметилбромидом способом из примера 22, при этом продолжительность реакции составила 70 часов при комнатной температуре, после этого реакцию проводили в течение 8 часов при температуре флегмы. Указанное соединение (E23) получили в виде белого твердого вещества (31%), которое превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизовали из ацетона/эфира в виде белого твердого вещества с температурой плавления 209-210°C.

HC соль: -  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

б: 8,03-8,09 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,36 (d, 2H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,30-2,43 (m, 2H) 1,50-2,07 (m, 11H), 1,18-1,46 (m, 3H), 0,95-1,13 (m, 2H).

MS (EI)  $M^+$  409.

Пример 24

N-[(1-этил-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E24)

N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E21) алкилировали йодистым этаном согласно способу из примера 22. Указанное соединение получили в виде белого твердого вещества (27%), которое превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизовали из ацетона/этанола/эфира, получив твердое вещество белого цвета с температурой плавления 243-245°C.

Свободное основание: -  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,34 (d, 1H), 7,05-7,28 (m, 3H), 6,55 (t, 1H), 4,52 (t, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,33 (t, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 4H), 1,55-1,98 (m, 5H) 1,25-1,45 (m, 2H).

MS (EI)  $M^+$  341.

Пример 25

N-[(1-(2-метансульфонамидоэтил)-4-пиперидил)метил] 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамид (E25)

Перемешанный раствор N-(4-пиперидилметил) 3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксамида (E21, 220 мг, 0,70 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) обработали диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,4 ммоль) и N-(2-бромэтил)метансульфонамидом (D14, 160 мг, 0,77 ммоль) и смесь нагревали под флегмой в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием дихлорметаном/метанолом/0,88 раствором аммиака (200:10:1).

Полученное бесцветное масло растворили в хлороформе (30 мл) и промыли водой (2 x 20 мл), затем высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Остаток пропустили через короткую пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение в виде бесцветного масла (54 мг, 11%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив белое твердое вещество с температурой плавления 80-85°C.

Свободное основание: -  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,32 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 3H), 6,56 (t, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,17 (t, 2H),

2,95 (s, 3H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 1,55-2,10 (m, 6H), 1,20-1,45 (m, 2H).

Пример 26

N-(eq-хинолизидин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H-[1,3]-оксазин-[3,2-а]индол-10-карбоксамид (E26)

а) eq-хинолизидин-2-илметиламин (Д2) подвергли реакции с индол-3-хлоридом карбоновой кислоты, применяя способ, раскрытый в описании 1в, для получения соединения N-(eq-хинолизидин-2-илметил)индол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (55%).

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD)

б: 8,06-8,15 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,04-2,23 (m, 2H), 1,53-1,98 (m, 8H), 1,22-1,48 (m, 3H), 0,96-1,15 (m, 1H).

в) Перемешанную суспензию N-(eq-хинолизидин-2-илметил) индол-3-карбоксамид (300 мг, 0,94 ммоль) в хлороформе (16 мл) обработали 3-бром-1-пропанолом (0,17 мл, 1,9 ммоль), затем N-хлорсукцинимидом (140 мг, 1,05 ммоль) и получили прозрачный раствор в течение 30 минут. После 2 часов смесь обработали 1М HCl/эфиром (3 капли), окрасив ее в желтый цвет, затем, спустя 1,5 часа смесь обработали с избытком 10%-раствором NaHCO<sub>3</sub>, слой хлороформа отделили, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло. Его растворили в ацетоне (20 мл), обработали безводным карбонатом калия (400 мг, 2,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток обработали 10%-раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали хлороформом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали, оставив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% метанолом/хлороформом. Масло пропустили через короткую трубку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (E26) в виде бесцветного масла (110 мг, 32%). Его превратили в его хлористоводородную соль и кристаллизовали из метанола/эфира в виде белого твердого вещества с температурой плавления 243-247°C.

Свободное основание: - <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>).

б: 8,30 (d, 1H), 6,98-7,25 (m, 3H), 6,51 (t, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,20-3,37 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,94-2,14 (m, 2H), 0,98-1,85 (m, 12H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>368.

Пример 27

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил 8-фтор-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а]индол-10-карбоксилат (E27)

а) 5-фториндол-3-хлорид карбоновой кислоты подвергли реакции с (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метанол (Д6), применяя способ из примера 1а, получив (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил 5-фториндол-3-карбоксилат в виде масла оранжевого цвета (30%), затем подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 10% этанолом/хлороформом.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,95 (brs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,00 (dt, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,0-3,15 (m, 2H), 2,33-2,47 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H) 1,75-1,93 (m, 3H), 1,22-1,65 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

в) (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-5-фториндол-3-карбоксилат подвергли реакции с -хлорсукцинимидом и 3-бром-1-пропанолом, затем с карбонатом калия в ацетоне, применяя способ из примера 26в, получив масло бледного цвета, которое подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 10% этанолом/хлороформом.

Указанное соединение (E27) получили в виде бледно-желтого масла (8%), которое превратили в его оксалатовую соль и получили твердое вещество с температурой плавления 118-119°C.

Свободное основание: - <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>).

б: 7,64 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 2,28-2,47 (m, 4H), 1,77-2,14 (m, 5H) 1,25-1,65 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>389.

Пример 28

N-[(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил] 8-фтор-3,4-дигидро-2H-[1,3]оксазин [3,2-а] индол-10-карбоксамид (E28)

а) 5-фториндол-3-хлорид карбоновой кислоты подвергли реакции с (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метиламином (Д1а) согласно способу, раскрытому в описании 1в, получив соединение N-[(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил] 5-фториндол-3-карбоксамид в виде небелого твердого вещества (64%).

<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD)

б: 7,92 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,95 (dt, 1H), 3,28 (d, 2H), 2,93-3,07 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 2H), 1,60-1,87 (m, 3H), 1,22-1,60 (m, 6H), 0,94 (t, 3H).

в) N-[(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил]-5-фториндол-3-карбоксамид подвергли реакции с 3-бром-1-пропанол и N-хлорсукцинимидом, затем с карбонатом калия в ацетоне, применяя способ из примера 26в, при этом получили желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с проявлением 20% этанолом/хлороформом, получив указанное соединение в виде бледно-желтого масла (8%). Его превратили в его хлористоводородную соль, которую получили в виде твердого вещества с температурой плавления 90°C.

Свободное основание: - <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>).

б: 7,98 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,83 (dt, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,33 (t, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 2,30-2,58 (m, 4H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,25-1,90 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI) MH<sup>+</sup>388.

Пример 29

(1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид-[1,2-а]индол-10-карбоксилат (E29)

Раствор (1<sup>n</sup>-бутил-4-пиперидил)метанола (Д6, 1,7 г, 0,010 моль) в сухом THF (20 мл) в атмосфере азота при температуре 10°C обработали 1,5 М метиллитием в эфире (2,7 мл, 0,004 моль) и перемешивали в течение 15 минут, затем добавили раствор метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид-[1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д11, 0,5 г, 0,002 моль) в THF (5 мл), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Смеси дали охладиться и затем ее обработали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматогра-

фии на силикагеле с элюированием 2%-метанолом/хлороформом, при этом получили указанное соединение (Е29) в виде бесцветного масла (0,58 г, 74%). Соединение превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из метанола, получив белое твердое вещество с температурой плавления 186-187°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 7,92 (d, 1H), 7,00-7,20 (m, 3H), 4,17 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 5H), 1,23-1,57 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (EI)  $M^+$  383.

Пример 30

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил-3-метилтиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е30)

Указанное соединений (Е30) получили из 3-метилтиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (Д13) в соответствии со способом из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием хлороформом/метанолом (95:5), затем его пропустили через короткую пробку из основной окиси алюминия с элюированием эфиром, получив бледно-желтое масло (35%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из метанола, получив белое твердое вещество с температурой плавления 224-226°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,18 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,14-7,42 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 2H), 1,75-2,05 (m, 5H), 1,20-1,62 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

MS (CI)  $MH^+$  385.

Пример 31

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил-2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е31)

Указанное соединение получили из 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (Д15) согласно способу из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив желтое масло. Его пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение в виде бледно-желтого масла (31%), которое превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из ацетона, получив небелое твердое вещество с температурой плавления 212-215°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: -7,98 (d, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 4,26 (t, 2H), 4,20 (d, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,73-2,06 (m, 5H), 1,24-1,60 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 32

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метилтиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (Е32)

Указанное соединение (Е32) получили из тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (Д16), применяя способ из примера 10. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 3% метанолом/хлороформом, получив бледно-пурпуровое твердое вещество (70%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из метанола, получив бледно-голубое твердое вещество с температурой плавления 217-218°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,18 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,33-7,43 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,76-2,08 (m, 5H), 1,40-1,62 (m, 4H), 1,33 (секстет, 2H), 0,92 (t, 3H).

Пример 33

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил-2,4-диметилпиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат (Е33)

Указанное соединение (Е33) получили из метил-2,4-диметил-пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д17), применяя способ из примера 29. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом, получив оранжевое масло (21%). Его превратили в его оксалатовую соль, при этом получили оранжевое твердое вещество с температурой плавления 195-198°C.

Оксалатовая соль: -  $^1\text{HNMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ).

б: 8,45 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,90 (brs, 2H), 4,27 (d, 2H), 3,38-3,60 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,27-3,04 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,01-2,27 (m, 3H), 1,55-1,84 (m, 4H), 1,37 (секстет, 2H), 0,97 (t, 3H).

Пример 34

N-[(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил] 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид

Указанное соединение (Е34) получили из 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (Д15) через хлорид этой кислоты, применяя способ из примера 13. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив желтое твердое вещество (63%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из ацетона, получив твердое вещество с температурой плавления 203-204°C.

Оксалатовая соль: -  $^1\text{HNMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ).

б: 7,83-7,92 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,18-3,30 (m, 2H), 2,75-3,05 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,30 (секстет, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 35

N-[1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил]тиазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид (Е35)

Указанное соединение (Е35) получили из тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (Д16) через хлорид этой кислоты, применяя способ из примера 13. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив твердое вещество пурпурового цвета (75%). Его превратили в его оксалатовую соль и рекристаллизовали из ацетона, получив пурпуровое твердое вещество с температурой плавления 205-207°C.

Оксалатовая соль: -  $^1\text{HNMR}$  ( $d^6\text{DMSO}$ ).

б: 8,49 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,24-3,35 (m, 2H), 2,75-3,05 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,30 (секстет, 2H), 0,88 (t, 3H).

Пример 36

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксамид (Д36)

Указанное соединение (Е36) получили из метил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Д21) согласно способу из приме-

ра 29, при этом время нахождения под флегмой составило 140 часов. Сырой продукт очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием сначала этилацетатом, затем 10% метанолом/этилацетатом, получив желтое твердое вещество. Его пропустили через пробку из основной окиси алюминия, при этом элюирование осуществляли этилацетатом, получив указанное соединение в виде твердого вещества (23%), которое превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона, получив твердое вещество с температурой плавления 190-194°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 7,71 (brd, 1H), 6,98-7,18 (m, 3H), 7,0 (brs, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,46-3,57 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,22 (квинтет, 2H), 1,75-2,08 (m, 5H), 1,23-1,60 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 37

eq-хинолизин-2 илметил 2,3-дигидрооксазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (E37)

Перемешанную суспензию eq-хинолизидин-2-илметил 1H-индол-3-карбоксилата (E2a, 280 мг, 0,94 ммоль) в хлороформе (10 мл) обработали 2-бромэтанолом (0,13 мл), затем N-хлорсукцинимидом (135 мг, 1,0 ммоль) и поддерживали 2 часа при комнатной температуре. Затем смесь обработали 1M HCl в простом эфире (0,05 мл, 0,05 ммоль) и после 2 часов у полученного желтого раствора повысили основность посредством добавки 10% - раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 15 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло. Его растворили в ацетоне (20 мл), обработали безводным карбонатом калия (410 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 3% метанолом/хлороформом. Полученное желтое масло (145 мг, 44%) пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (E37), которое кристаллизовали в виде белого твердого вещества из этилацетата/эфира с температурой плавления 153-155°C.

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 7,95 (d, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 5,14 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,15 (d, 2H), 2,78-2,96 (m, 2H), 1,02-2,18 (m, 14H).

Пример 38

N-[(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил] 2,3,4,5-тетрагидро [1,3]оксазепин [3,2-а]индол-11-карбоксамид (E38)

а) Перемешанную суспензию N-[(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид (D1в, 1,0 г, 0,0032 моль) в хлороформе (25 мл) обработали 4-хлорбутанолом (0,69 мл, 0,0064 моль), затем N-хлорсукцинимидом (470 мг, 0,0035 моль) и в пределах 5 минут получили желтый раствор. По истечению дополнительных 40 минут было отмечено, что раствор потемнел до оранжевого цвета. Смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем обработали 10% - раство-

ром  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 30 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив N-[(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил]2-(4-хлорбутоксид)индол-3-карбоксамид (0,67 г, 50%) в виде желтого масла.

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 10,7 (brs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,00-7,32 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,86-3,02 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,18-2,00 (m, 15H), 0,90 (t, 3H).

в) Раствор N-[(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил] 2-(4-хлорбутоксид)индол-3-карбоксамид (0,67 г, 0,0016 моль) в ацетоне (25 мл) обработали безводным карбонатом калия (0,74 г, 0,0054 моль) и йодистым натрием (1,34 г, 0,0089 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток обработали 10% - раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (25 мл) и экстрагировали хлороформом (2 x 30 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом. Полученное бесцветное масло пропустили через пробку из основной окиси алюминия с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (E38) в виде белого твердого вещества (370 мг, 60%). Его превратили в его оксалатовую соль и кристаллизовали из ацетона в виде белого твердого тела с температурой плавления 210-211°C.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,36-8,44 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,11-4,20 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,18 (квинтет, 2H), 1,55-2,02 (m, 7H), 1,23-1,55 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Пример 39

(1- $^n$ бутил-4-пиперидил)метил пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат (E39)

Указанное соединение получили из метилпиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (D19), применяя способ из примера 29. Сырой продукт промыли при температуре - 78°C п - пентаном, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 5% метанолом/хлороформом, получив оранжевое масло.

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 8,68-8,78 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,77-6,89 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 2,90-3,12 (m, 2H), 2,25-2,48 (m, 2H), 1,75-2,13 (m, 5H), 1,19-1,70 (m, 6H), 0,92 (t, 3H).

Также приготовили следующие соединения:

eq-хинолизидин-2-илметил 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксилат (E40).

Соединение 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-2-гидрометилхинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10.

Свободное основание: -  $^1\text{HNMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

б: 8,00 (d, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 4,34 (t, 2H), 4,10-4,25 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 1,01-2,20 (m, 14H).

eq-хинолизидин-2-илметил 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоксамид (E41).

Соединение 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-хинолизидин-2-илметиламином (Д13), применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 1в.

eq-хинолизидин-2-илметил [тиазол [3,2-а] индол-9-карбоксилат (E42).

Тиазол [3,2-а] индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-2-гидрометилхинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10, получив указанные соединения в виде белого твердого вещества с температурой плавления 129-131°C (простой эфир).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,16 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,15-4,32 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 1,40-2,18 (m, 11H), 1,08-1,40 (m, 3H).

eq-хинолизидин-2-илметил тиазол [3,2-а] индол-9-карбоксамид (E43).

Соединение тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-хинолизидин-2-илметиламином, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 1в.

eq-хинолизидин-2-илметил 3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазино [3,2-а]индол-10-карбоксилат (E44).

3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазин [3,2-а]индол-10-карбоновая кислота получили из тиоксиндола, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 15. Его превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с eq-2-оксиметилхинолизидином, применяя способ, аналогичный способу, описанному в примере 10. Получили оксалатовую соль с температурой плавления 130-132°C.

Свободное основание: - <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>).

б: 7,96-8,04 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 4,05-4,30 (m, 4H), 2,90-3,20 (m, 4H), 2,35-2,51 (m, 2H), 1,20-2,32 (m, 14H).

(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил пиримид [1,2-а]индол-10-карбоксамид (E45).

а) Применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 19, приготовили бензилпиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат, который затем гидрогенизировали на 10% РД/С в этаноле, получив пиримид [1,2-а]индол-10-карбоновая кислота.

в) Соединение пиримид [1,2-а]индол-10-карбоновая кислота превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с (1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил) метиламином, применяя способ, раскрытый в описании 1в.

(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил 1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксамид (E46).

а) 2-хлориндол-3-карбоновая кислота (Л. Марчетти и А. Андреани, Апп Chim (Рим), 1973, 63, 681) превратили в хлорид его кислоты и подвергли реакции с N-(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метиламином (Д1), применяя способ из описания 1в, при этом получили N-[(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил] 2-хлориндол-3-карбоксамид.

в) N-[(1-бутил-4-пиперидил)метил] 2-хлориндол-3-карбоксамид подвергли реакции с 3-хлор-

пропиламином, применяя способ, аналогичный способу, раскрытому в описании 18.

Описания

Описание 1. - (Промежуточные соединения для примеров 3, 13, 14, 19 и 28)

а) N-(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метиламин

Перемешанный раствор изонипекотамида (70 г, 0,55 моль) и 1-бромбутана (58,8 мл, 0,55 моль) в этаноле (700 мл) обработали безводным карбонатом калия (152 г, 1,10 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смеси позволили охладиться, затем профильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаточное масло растворили в хлороформе (400 мл) и промыли водой (1 x 300 мл), затем высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом, получив желтое масло (77,5 г). Это масло тщательно смешали с фосфорным ангидридом (75 г), и смесь нагревали при температуре 160-180°C в атмосфере азота в течение 2,5 часов при плавном перемешивании. Реакционной смеси позволили охладиться, затем обработали водой (500 мл). Когда твердую массу растворили, основность раствора повысили путем добавки твердого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем его экстрагировали этилацетатом (2 x 400 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив коричневое масло (78 г). Его растворили в сухом эфире (400 мл) и в течение 30 минут добавляли по капле в перемешанную суспензию в алюмогидрид лития (25 г, 0,66 моль) в эфире (200 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота. После завершения добавки смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Ее снова охладили до 0°C и тщательно обработали водой (25 мл), 10% раствором NaOH (25 мл) и снова водой (75 мл). Смесь профильтровали через инфузорную землю, и фильтрат концентрировали в вакууме, получив коричневое масло, которое подвергли перегонке под вакуумом, получив указанное соединение в виде бесцветного масла (66 г, 71%) с температурой кипения 96-99°C под давлением 3 мм. рт. столба.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 2,90-3,02 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 1,65-2,00 (m, 4H), 1,08-1,58 (m, 9H), 0,92 (t, 3H).

в) N-[(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метил]индол-3-карбоксамид

В перемешанный раствор индол-3-карбоновая кислота (1 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C под азотом добавили хлорангидрид щавелевой кислоты (0,681 мл) и сухой диметилформамид (3) капли. Через 3 часа растворители испарили при уменьшенном давлении. Часть остаточного кислого хлорида (420 мг) растворили в дихлорметане (12 мл) и добавляли по капле в раствор N-(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метиламина (400 мг) в дихлорметане (12 мл) с последующей обработкой триэтиламином (0,36 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь промыли насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и органическую фазу высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растворитель испарили под уменьшенным давлением, а остаток рекристаллизовали из этилацетата, получив указанное соединение (Д1) (467 мг, 64%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 250 MHz

б: 9,29 (brs, 1H), 8,05-7,9 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55-7,4 (m, 1H), 7,39-7,2 (m, 2H), 6,28 (brs, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,0 (brd, 2H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,1-1,1 (m, 11H), 0,9 (t, 3H).

Описание 2. - (промежуточное соединение для примера 5)

N-[2-(1-пиперидил)этил] 1H-индол-3-карбоксамид

1-пиперидин)этиламин подвергли реакции с 1H-индол-3-хлоридом карбоновой кислоты, применяя способ, раскрытый в описании 1, при этом получили указанное соединение (Д2) в виде твердого вещества.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 9,90 (brs, 1H), 7,97-8,07 (m, 1H), 7,97-8,07 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36-7,50 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,13-13 (br.t, NH), 3,55-3,68 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,80-2,55 (m, 4H), 1,40-1,73 (m, 6H).

Описание 3. - (промежуточное соединение для примера 10)

а) Этил 2-аминофенилацетат

Раствор этил 2-нитрофенилацетата (13,6 г, 0,065 моль) в этаноле (150 мл) гидрогенизировали на 10% Pd/c катализаторе (1 г) при комнатной температуре и под давлением в течение 18 часов. Реакционную смесь профильтровали через инфузорную землю и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде прозрачного масла, которое затвердело при выдержке (10,8 г, 93%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,05-7,15 (m, 2H), 6,68-6,80 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,05 (br.s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

в) Этил 2-(5-хлорвалериламино) фенилацетат

Раствор этил 2-аминофенилацетата (5,60 г, 0,031 моль) и диизопропилэтиламина (7,08 мл, 0,042 моль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (75 мл) обработали 5 хлорангидрид-хлорвалериановой кислоты (4,00 мл, 0,031 моль) и оставили для перемешивания в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворили в этилацетате (200 мл) и промыли кислотой 1M HCl (100 мл), высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его промыли п - пентаном/эфиром (1:1) и высушили, получив указанное соединение в виде светлого твердого вещества (8,1 г, 91%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,90 (br.s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,05-7,37 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,45-3,65 (m, 2H), 2,35-2,55 (m, 2H), 1,68-1,98 (m, 4H), 1,28 (t, 3H).

с) Этил 6,7,8,9-тетрагидропиридо-[1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор этил 2-(5-хлорвалериламино)фенилацетата (8,10 г, 0,027 моль) в сухом THF (50 мл) добавили в перемешанную суспензию калий - -бутилата (7,62 г, 0,068 моль) в сухом THF (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 1 час полученный пурпуровый раствор обработали водой (10 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток взболтали с этилацетоном (200 мл) и насыщенным раствором хлористого аммония (150 мл), затем отделили органический слой (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло. Его подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфира, по-

лучив указанное соединение в виде желтого твердого вещества (1,25 г, 20%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,07-8,17 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 3H), 4,38 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 1,82-2,12 (m, 4H), 1,43 (t, 3H).

д) 6,7,8,9-тетрагидропирид [1,2-а]-индол-10-карбоновая кислота

Раствор этил 6,7,8,9-тетрагидро-1H-пирид [1,2-а]индол-10-карбоксилата (1,20 г, 0,0047 моль) в этаноле (50 мл) и 10% раствор NaOH (50 мл) нагревали под флегмой в течение 4 часов. Затем реакцию подкислили кислотой 1M HCl (50 мл). Органический слой отделили и экстрагировали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 мл), затем водный раствор снова подкислили кислотой 5M HCl и экстрагировали в этилацетате (2 x 75 мл). Органические экстракты соединили, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д3) в виде белого твердого вещества (400 мг, 40%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,23 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H).

Описание 4. - (промежуточное соединение для примеров 11 и 13)

а) Этил 2-(4-хлорбутириламино) фенилацетат

Указанное соединение получили из этил 2-аминофенилацетата, применяя способ из описания 3в, и его изолировали в виде твердого вещества (100%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,90 (br.s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,10-2,30 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

в) Этил 2,5-дигидро-1H-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилат

Указанное соединение получили из этил 2-(4-хлорбутириламино)фенилацетата согласно способу из описания 3с, и его изолировали в виде оранжевого масла, которое кристаллизовали во время выдержки (15%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,05-8,15 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55-2,72 (m, 2H), 1,40 (t, 3H).

с) 2,3-дигидро-1H-пиррило [1,2-а]индол-9-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д4) получили из этил 2,3-дигидро-1H-пирроло [1,2-а]индол-9-карбоксилата, применяя способ из описания 3д, затем его изолировали в виде небелого твердого вещества (42%).

<sup>1</sup>HNMR (d<sup>6</sup>DMSO)

б: 11,85 (br.s, 1H), 7,90-8,02 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 1H), 7,10-7,25 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H).

Описание 5. - (промежуточное соединение для примера 12)

а) Этил 2-(6-хлоргексаноиламино)фенилацетат

Указанное соединение получили из этил 2-аминофенилацетата и 6-бромгексаноилхлорида согласно способу из описания 3в, и его изолировали в виде твердого вещества (100%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,90 (вр.с, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 1,45-2,00 (m, 6H), 1,28 (t, 3H).

в) Этил 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин [1,2-а]индол-11-карбоксилат

Указанное соединение получили из этил 2-(6-хлоргексаноил-амино)фенилацетата, применяя способ из описания 3с, затем его очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием 60-80 бензином/эфиром (9:1), получив белое твердое вещество (16%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,07-8,19 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 2H), 1,67-2,00 (m, 6H), 1,45 (t, 3H).

с) 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин[1,2-а]индол-11-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д5) получили из этил 7,8,9,10-тетрагидро-6H-азепин[1,2-а]индол-11-карбоксилата посредством гидролиза с применением едкого натра согласно способу из описания 3д. После 4 часов нагрева с обратным холодильником смесь подкислили кислотой 5М НС, полученное белое твердое вещество отфильтровали и высушили (82%).

<sup>1</sup>HNMR (d<sup>6</sup>DMSO)

б: 12,05 (s, 1H), 7,94-8,04 (m, 1H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 2H), 3,38-3,53 (m, 2H), 1,54-1,90 (m, 6H).

Описание 6. - (промежуточное соединение для примеров 1, 10, 27 и 29)

(1-<sup>n</sup>бутил-4-пиперидил)метанол

Смесь этилизонипекотата (102 г, 0,65 моль) и 1-бромбутана (72 мл, 0,67 моль) в этаноле (1,2 л) обработали безводным карбонатом калия (180 г, 1,3 моль) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смеси позволили охладиться и затем ее профильтровали через инфузорную землю. Фильтрат концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое растворили в эфире (300 мл) и добавляли по капле в течение 20 минут в перемешанную суспензию алюмогидрида лития (50 г, 1,3 моль) в эфире при температуре 0°C в атмосфера азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем ее охладили до 0°C и обработали водой (50 мл), 10% - раствором NaOH (50 мл) и водой (150 мл). Смесь профильтровали через инфузорную землю, а фильтрат концентрировали под вакуумом, получив бледно-желтое масло, которое подвергли перегонке и получили указанное соединение в виде бесцветного масла (88,5 г, 80%) с температурой кипения 102-108°C под давлением 0,1 мм Нг.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 3,48 (d, 2H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,10 (вр.с, 1H), 1,66-2,00 (m, 4H), 1,17-1,60 (m, 7H), 0,90 (t, 3H).

Описание 7. - (промежуточное соединение для примера 15)

(1-бензил-4-пиперидил)метанол

Этилизонипектоат сначала алкилировали бромистым бензилом, и продукт подвергли отгонке алюмогидридом лития в соответствии со способом из описания 6, получив указанное соединение (Д7) в виде бесцветного масла (100%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,20-7,35 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 1,20-2,05 (m, 8H).

Описание 8. - (промежуточное соединение для ПРИМЕРОВ 13 и 17)

6,7-дигидропиридо[1,2-а]индол-10-карбоксилата (Т. Тейтей и Л.К. Дальтон, Австралийский журнал "Chem", 1969, 22, 997) (1,0 г, 0,0044 моль) в метаноле (40 мл) обработали раствором едкого калия (3,0 г, 0,054 моль) в воде (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Раствору дали охладиться, затем его подкислили кислотой HCl и экстрагировали этилацетатом. Экстракт высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом, получив указанное соединение (Д8) в виде желтого твердого вещества (600 мг, 64%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,18-8,22 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,20-7,35 (m, 3H), 6,27-6,38 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,62-2,78 (m, 2H).

Описание 9. - (промежуточное соединение для примера 18)

Пиридо [1,2-а]индол-10-карбоновая кислота

Указанное соединение (Д9) получили из метилпиридо [1,2-а]индол-10-карбоксилата (Т. Тейтей и Л.К. Дальтон, Австралийский журнал "Chem", 1969, 22, 997) в соответствии со способом из описания 8, получив светло-желтое твердое вещество (76%).

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD)

б: 8,56 (d, 1H), 8,34-8,46 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,32-7,57 (m, 3H), 6,87 (t, 1H).

Описание 10. - (промежуточное соединение для примера 20)

(1-бензил-4-пиперидил)метиламин (Д10)

Сначала изонипекотамид алкилировали бромистым бензилом, затем амид дегидратировали пятиокисью фосфора, и полученный нитрил подвергли отгонке алюмогидридом лития в соответствии со способом из описания 1а, получив указанное соединение в виде бесцветного масла после перегонки (67%) с температурой кипения 106°C под давлением 0,25 мм Нг.

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,20-7,37 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,55 (d, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 5H).

Описание 11. - (промежуточное соединение для примера 29)

а) Метил 2-хлориндол-3-карбоксилат

Перемешанную суспензию метилиндол-3-карбоксилата (6,0 г, 0,034 моль) в хлороформе (200 мл) обработали N-хлорсукцинимидом (5,04 г, 0,038 моль), получив в течение 15 минут прозрачный раствор. После 2 часов при комнатной температуре его обработали 1М HCl/эфиром (34 мл, 0,034 моль) и позволили ему перемешаться в течение дополнительного 1 часа, затем его обработали избыточным количеством 10% - раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, отделили слой хлороформа, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Остаточное желтое вещество рекристаллизовали из хлороформа/60-80 бензина (петрол), получив указанное соединение (Д11а) в виде твердого вещества (3,4 г, 48%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/d<sup>6</sup>DMSO)

б: 11,3 (br.s, 1H), 8,02-8,12 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).

MS (EI) m/z 209 и 211.

в) Метил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримид [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор метил 2-хлориндол-3-карбоксилата (3,4 г, 0,016 моль) в сухом THF (70 мл) при 5°C в атмосфере азота обрабатывали порциями гидридом натрия (480 мг 80% масляной дисперсии, 0,016 моль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученный раствор обрабатывали раствором 3,3-диметиламинопропилхлорида (0,020 моль) в толуоле (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 48 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток обрабатывали 10% - раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив желтое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфиром /60-80 бензином (1:1). Указанное соединение (Д11) было получено в виде твердого вещества (1,95 г, 50%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,92 (d, 1H), 6,97-7,19 (m, 3H), 3,92 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 2H).

Описание 12. - (промежуточное соединение для примера 26)

eq-хинолизин-2-илметиламин

Перемешанную суспензию алюмогидрида лития (400 мг, 0,010 моль) в THF (тетрагидрофуран) (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота обрабатывали раствором eq-2-цианохинолизином (Е. Кошинака и др., Якугаку Дэсси, 1980, 100, 88) в THF (3 мл) и затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 минут. Смеси дали охладиться, затем обрабатывали осторожно водой (0,4 мл), 10% - раствором NaOH и водой (1,2 мл). Полученную смесь профильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток дистиллировали в устройстве Kugelrohr, получив указанное соединение (Д13) в виде бесцветного масла (700 мг, 97%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 2,80-2,92 (m, 2H), 2,57 (d, 2H), 1,94-2,12 (m, 2H), 1,20-1,80 (m, 13H), 0,80-1,05 (m, 1H).

Описание 13. - (промежуточное соединение для примера 30)

3-метилтиазол[3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

а) Перемешанный раствор 3-метилтиазол [3,2-а]индол (А. Киприянов и В. Хилиа, Zh "Орган. Хим.", 1966, 2, 1474) (270 мг, 0,0014 моль) в диметилформамиде (DMF) (3 мл) охладил до 5°C под азотом и обрабатывали трифторуксусным ангидридом (0,23 мл, 0,0017 моль), затем дали ему нагреться до комнатной температуры в течение 3 часов. Раствор вылили в воду (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и затем экстрагировали в вакуум, получив 3-метил-9-трифторацетил-тиазол [3,2-а]индол (370 мг, 90%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 8,10 (br.s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,83 (s, 3H).

в) 3-метил-9-трифторацетилтиазол [3,2-а]индол (370 мг, 0,0013 моль) обрабатывали 20% раствором NaOH (15 мл) и этанолом (15 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Смесь концентрировали в вакууме до половины ее объема, остаток подкислили кислотой 2M HCl и затем экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д13) в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 100%).

<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>DMSO)

б: 12,3 (v.br.s, 1H), 7,93-8,08 (m, 2H), 7,16-7,40 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,59 (s, 3H).

Описание 14. - (промежуточное соединение для примера 25)

N-(2-бромэтил)метансульфонамид

Перемешанный раствор 2-бромэтиламин-бромгидрата (5,10 г, 0,025 моль) и триэтиламина (6,9 г, 0,050 моль) в дихлорметане (200 мл) при температуре ледяной ванны обрабатывали по капле метансульфохлоридом (1,96 мл, 0,025 моль). Смеси позволили нагреться до комнатной температуры и ее перемешивали в течение 16 часов, затем промыли водой и кислотой 5M HCl, высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение (Д14) в виде бесцветного масла, которое затвердело при выдержке, дав белое твердое вещество (3,5 г, 69%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 4,92 (s, 1H), 3,62-3,48 (m, 4H), 3,05 (s, 3H).

Описание 15. - (промежуточное соединение для примера 31)

а) 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол

Раствор тиоксиндола (400 мг, 0,0027 моль) и 1,2-дибромэтана (0,24 мл, 0,0027 моль) в сухом THF (10 мл) добавляли в перемешанный раствор калий-*t*-бутилат (760 мг, 0,0068 моль) в сухом THF (тетрагидрофуран) (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 часов, затем обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 70 мл). Объединенные экстракты высушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме, получив оранжевое масло, которое подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% эфиром/60-80 бензином. Указанное соединение получили в виде белого твердого вещества (135 мг, 29%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,42-7,23 (m, 1H), 7,00-7,25 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,79 (t, 3H).

в) 2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

2,3-дигидротиазол [3,2-а]индол обрабатывали трифторуксусным ангидридом в соответствии со способом из описания 13а, получив 9-трифторацетилтиазол [3,2-а]индол в виде твердого вещества пурпурового цвета (85%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

б: 7,93 (br.s, 1H), 7,07-7,30 (3H), 4,30 (t, 2H), 3,85 (t, 2H).

Указанное соединение (Д15в) получили из 9-трифторацетил-2,3-дигидротиазол [3,2-а]индола,

применяя способ из описания 13в, при этом получив пурпуровое твердое вещество (95%), которое использовали без очистки.

#### Описание 16

##### а) Тиазол [3,2-а]индол

Перемешанный раствор тиоксиндола (3,8 г, 0,025 моль) и бромуксусный ангидрид – диэтил-ацетата (3,9 мл, 0,026 моль) в ацетоне (200 мл) обработали безводным карбонатом калия (6,9 г, 0,050 моль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов и затем в течение 12 часов при комнатной температуре, смесь концентрировали в вакууме, остаток обработали водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% этанолом/60-80 бензином, получив 2-(2,2-диэтоксиэтилмеркапто) индол (3,0 г, 44%) в виде желтого масла.

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 9,30 (br.s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,72 (t, 1H), 3,55-3,85 (m, 4H), 3,05 (d, 2H), 1,31 (t, 6H).

Хорошо перемешанную смесь 2-(2,2-диэтоксиэтилмеркапто)индола (1,5 г, 0,0057 моль) в полифосфорной кислоте (30 г) нагревали до температуры 130°C в течение 20 минут, затем ее охладили до комнатной температуры, и смесь разбавили водой (300 мл). У полученного водного раствора увеличили основность посредством добавки твердого карбоната калия и затем его экстрагировали этилацетатом (2 x 120 мл). Объединенные экстракты высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали в вакууме, а остаток подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием 10% эфиром/60-80 бензином, получив указанное соединение в виде белого вещества (0,56 г, 57%).

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 7,60-7,70 (m, 3H), 7,11-7,28 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,53 (s, 1H).

##### в) Тиазол [3,2-а]индол-9-карбоновая кислота

Тиазол [3,2-а]индол обработали трифторуксусным ангидридом, применяя способ из описания 13а, получив 9-трифторацетил-тиазол [3,2-а]индол в виде твердого вещества (95%).

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 8,06 (br.s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,18 (d, 1H).

Указанное соединение (Д16в) получали из 9-трифторацетил-тиазол [3,2-а]индола, применяя способ из описания 13в, и его изолировали в виде светло-пурпурового твердого вещества (84%).

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3/\text{d}^6\text{DMSO}$ )

б: 7,98-8,08 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,10-7,31 (m, 2H), 7,00 (d, 1H).

#### Описание 17

Метил 2,4-диметилпиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Перемешанный раствор метил 2-аминоиндол-3-карбоксилата (И. Форбес и др., Журнал "Chem. Soc.", Перкин 1, 1992, 275) (0,25 г, 0,0013 моль) в ксилоле (5 мл) обработали 2,4-пентандионом (0,13 г, 0,0013 моль) и несколькими кристалликами 4-толуолсульфокислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворили в хло-

роформе (20 мл), промыли водой (2 x 20 мл), высушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получив указанное соединение в виде коричневого твердого вещества (0,25 г, 75%).

б: 8,58 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

#### Описание 18

Метил 1,2,3,4-тетрагидропиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Раствор метил 2-хлориндол-3-карбоксилата (Д11а, 1,5 г, 0,007 моль) в THF (30 мл) в атмосфере азота обработали водородистым натрием (215 мг, от 80% масляной дисперсии, 0,0071 моль) и перемешивали в течение 20 минут.

Полученный раствор обработали раствором 3-бромпропиламина (0,0093 моль) в толуоле (15 мл), при этом образовался белый студенистый осадок. Эту смесь разбавили еще тетрагидрофураном (THF) (30 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме, а остаток достаточно взболтали с этилацетатом (40 мл) и 10% - раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 мл). Органический слой отделили, высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получив твердое вещество. Его подвергли хроматографии на силикагеле с элюированием эфиром/60-80 бензином (1:1), получив непрореагировавший исходный материал (600 мг) и указанное соединение в виде белого твердого вещества (110 мг, 6%).

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}^6\text{DMSO}$ )

б: 7,58 (d, 1H), 7,26 (br.s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,88-7,05 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,46 (m, 2H), 2,08 (квintет, 2H).

#### Описание 19

Метил пиримидо [1,2-а]индол-10-карбоксилат

Перемешанный раствор метил-2-аминоиндол-3-карбоксилата (И. Форбес и др., Журнал "Chem. Soc.", Перкин 1, 1992, 275) (0,5 г, 0,0026 моль) в ксилоле (10 мл) обработали 1,1,3,3-тетраметоксипропаном (0,43 г, 0,0026 моль) и несколькими кристалликами 4-толуолсульфокислоты и нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворили в хлороформе (25 мл), промыли водой (2 x 10 мл), высушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме, получив темно-оранжевое твердое вещество. Его очистили посредством хроматографии на силикагеле с элюированием этилацетатом, получив указанное соединение (Д19) в виде оранжевого твердого вещества (0,23 г, 35%).

#### $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

б: 8,68-8,78 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,45 (dt, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 4,08 (s, 3H).

Активность антагониста рецептора 5 -  $\text{HT}_4$

#### 1). Толстая кишка морской свинки

Применяли морские свинки - самцы весом 250-400 г. Из более отдаленной от центра области толстой кишки брали образцы сплетений кишечной продольной мышцы длиной примерно 3 см. Их суспендировали под нагрузкой 0,5 г в изолированных тканевых ваннах, содержащих раствор Кребса, которые барботируют посредством 5%  $\text{CO}_2$  в  $\text{O}_2$  и поддерживают при температуре 37°C. Во всех экспериментах раствор Кребса также содер-

жал метиотепин  $10^{-7}$ М и гранисетрон  $10^{-6}$ М для блокирования эффектов на рецепторах 5 – НТ<sub>1</sub>, 5 – НТ<sub>2</sub> и 5 – НТ<sub>3</sub>.

После построения простой кривой концентрация – ответная реакция с 5 – НТ и применяя время контакта 30 секунд и цикл дозирования 15 минут, выбирали такую концентрацию 5 – НТ, чтобы получить сокращение мышцы примерно на 40-70% максимум ( $10^{-9}$ М приблизительно). Затем в ткань попеременно вводили каждые 15 минут эту концентрацию 5 – НТ и затем, вводили примерно в равной степени эффективную концентрацию стимулятора никотинового рецептора, диметилфенилпиперазина (ДМРР). После получения соответствующих ответных реакций на 5 – НТ и ДМРР добавляли в раствор ванны повышенные концентрации предполагаемого рецептора 5 – НТ<sub>4</sub>. Затем определяли эффекты этого соединения в значении процента сокращения мышцы, вызываемого 5 – НТ или ДМРР. По этим данным определяли значения  $pIC_{50}$ , выраженные как  $\log$  концентрация антагониста, который уменьшал на 50% сокращение мышцы. Считают, что соединение, которое уменьшает ответную реакцию на 5 – НТ, а не на ДМРР, действует в качестве антагониста рецептора 5 – НТ<sub>4</sub>.

Соединения были эффективными при концентрации обычно в пределах порядка  $pIC_{50} = 7$  или больше, причем E1, E2, E4, E6, E8, E15 и E27 показывают особенно хорошую активность, когда У представляет 0, а E3, E20, E23 и E28 демонстрируют особенно хорошую активность, когда У представляет NH.

## 2). Предсердие поросенка

Соединения были испытаны на самопроизвольное биение сердца у поросят (Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 342, 619-622). Значение  $pK_B$  ( $-\log_{10}K_B$ ) для соединения из примера 3 было равно 10,05.

## 3). Пищевод у крысы

Слизистую оболочку мышечной рубашки пищевода у крысы исследовали в соответствии со способом, описанным в публикации Бакстера и др., в Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 343, 439-446 (1991).

Внутреннюю гладкую мышечную трубку слизистой мышечной оболочки изолировали для получения записи изометрического растяжения в насыщенном кислороде (95% O<sub>2</sub>/ 5% CO<sub>2</sub>) растворе Tyrodes при температуре 37°C. Все эксперименты проводили в препаратах, предварительно обрабо-

танных паргилином (pargyline), (100 мкМ в течение 15 минут с последующим вымыванием) и в присутствии кокаина (30 мкМ). Реакцию релаксанта на 5 – НТ получают после предварительного сжатия ткани пищевода карбаколом (carbachol) (3 мкМ).

## 4). Подвижность сумки желудка у собаки вызванная рецептором 5 – НТ

Соединения испытывали на исключение подвижности желудочной сумки, применяя метод испытания *in vivo*, описанный в статье "Стимулирование подвижности желудка у собаки посредством BRL 24924, новый агент для исключения подвижности желудка", Бермудез и др, Журнал 1990, 2 (4), 281 – 286.

Испытание *in vivo* на активность, вызывающую беспокойство или тревогу

Испытание на определение взаимоотношений между крысами при их общении

Крыс (мужская особь, Sprague Dawleys, Charles River, весом 250 - 300 г) помещают группами из восьми штук в комнату, где их выдерживают в течение 5 дней. Затем их помещают отдельно в комнату, расположенную смежно с экспериментальной комнатой, на 4 дня до того дня, когда начнут проведение эксперимента. В день проведения эксперимента крысам вводят носитель, испытываемое соединение или бензодиазепиновое возбуждающее средство, хлордиазепоксид, р.о. парами (n = 8 - 16) с интервалами в 15 минут, начиная с 10 часов утра. Через 30 минут их помещают попарно с самками с одинаковыми весовыми категориями (особи в паре встречаются впервые) в ящик, установленный в отдельной комнате, для исследования их реакции при общении. Ящик изготовлен из материала Perspex белого цвета и имеет размер 54 см x 37 см x 26 см, причем он выполнен с прозрачной передней стенкой из Perspex и у него отсутствует крышка. Пол в ящике разделен на 24 квадрата, и ящик ярко освещается (115 люкс). В последующие 15 минут на видеомониторе с дистанционным управлением увидели, что у животных появилось активное поведение (прихорашивание, обнюхивание, ползание сверху или внизу, ходьба друг за другом, покусывание, лазание и драка). Во время испытания также отмечают и суммируют количество квадратов, пересеченных каждой крысой. После завершения каждого испытания ящик тщательно протирают.

Соединение E3 увеличивало общее количество отмеченного взаимодействия в пределах интервала дозы 0,01-10 мг/кг р.о.

---

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

---