

Цей винахід відноситься до нового класу заміщених похідних індану або дигідроіндолу, що діють на рецептори допаміну D₄. Ці сполуки є селективними лігандами допаміну D₄ або вони мають комбінований ефект у відношенні допаміну D₄, рецепторів 5-HT та/або переносників 5-HT. Крім того, ці сполуки корисні для лікування деяких психіатричних і неврологічних захворювань, включаючи психози, депресивний синдром і нав'язливий страх.

Сполуки, близькі до сполук цього винаходу, відомі з германської заявки №4414113, що описує деякі 4-(індол-3-іл)-1-(індол-3-ілалкілен)-піперидини. Заявлені сполуки характеризуються як такі, що виявляють агоністичну і антагоністичну активність серотонінового типу і впливають на накопичування допаміну в смугастому тілі головного мозку. Ніякі біологічні дані не приводяться.

Британська заявка №2044254 описує деякі похідні 1-(індол-3-ілалкілен)-піперидину, що заміщені по положенням 3 або 4 піперидинового кільця ізоіндолом або ізохіноліновим кільцем. Ці сполуки заявлені як інгібітори повторного проникнення 5-HT і можуть бути використані як антидепресанти.

Далі, міжнародні патентні публікації №№ WO 94/21627, WO 94/21630 і WO 94/21626 представляють різноманітні серії похідних індоліл- або індазолілметилпіперидину або індоліл- або індазолілметилпіперазину, що описані як такі, що є вибірковими антагоністами допаміну D₄. Ніякі дані не приводяться. Було тільки вказано, що сполуки мають величини K_i, менші ніж 1,5 мкМ в тесті на заміщення ³H-епіперону на субтипах рецептора допаміну D₄ людини в клонованих клітинних лініях.

Міжнародна патентна публікація № WO 95/33721 стосується 1-(інданметил, дигідробензофуранілметил або дигідробензотіофенілметил)піперидину, -тетрагідропіперидину або -піперазину. Сполуки 1-інданметилу, що описані тут, характеризуються заміщенням по 6-му положенню в аміновмісній групі. Ці сполуки взаємодіють з центральними рецепторами 5-HT, зокрема, рецепторами 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A}. Для деяких з цих сполук вказано на ефект інгібування повторного проникнення 5-HT в клітини.

Рецептори допаміну D₄ відносяться до сімейства D₂-допамінових рецепторів, що згодом втягнуті в опосередкування антипсихотичної дії нейролептиків. Рецептори допаміну D₄ характеризуються первинною локалізацією в ділянках головного мозку за межами смугастого тіла (Van Tol et al., 1991, Nature, 350, 610). Низький вміст рецепторів D₄ в смугастому тілі підтверджує, що сполуки, що є вибірковими для рецепторів допаміну D₄, будуть вільні від екстрапірамідної активності, що ілюструється антипсихотичним препаратом клозапіном, який має високий рівень афінності до рецепторів допаміну D₄ і позбавлений побічної активності в екстрапірамідній області головного мозку (Van Tol et al., 1991, Nature, 350, 610). Також збільшення рівня рецептора допаміну D₄ раніше було показано у пацієнтів з шизофренією (Seeman et al., 1993, Nature, 365, 441).

Різнноманітні ефекти відомі в зв'язку зі сполуками, що є лігандами різнноманітних субтипів серотонінових рецепторів. Що стосується рецептора 5-HT_{2A}, що раніше був зазначений як рецептор 5-HT₂, то для нього були описані наступні ефекти.

Антидепресивна дія і поліпшення якості сну (T. F. Meert & P. A. J. Janssen, 1989, Drug Develop. Res., 18, 119), зниження негативних проявів шизофренії і екстрапірамідних побічних ефектів, що з'являються при лікуванні класичними нейролептиками пацієнтів з шизофренією (Y. G. Gelders, 1989, British J. Psychiatry, 155, suppl. 5, 33). Нарешті, вибіркові антагоністи 5-HT_{2A} можуть бути ефективними в профілактиці і лікуванні мігрень (Scrip Report: "Migraine - Current Trends in research and treatment", PJB Publ. Ltd., May 1991).

Клінічні дослідження показали, що часткові агоністи рецептора 5-HT_{1A} придатні для лікування розладів, пов'язаних з нав'язливим страхом, таким як синдром генералізованого страху, панічний синдром і синдром нав'язливої компульсивності (D.A. Glitz & R. Pohl, 1991, Drugs, 41, 11). Доклінічний аналіз вказує на те, що повні агоністи можна застосовувати для лікування зазначених вище розладів, зв'язаних з нав'язливим страхом (Schipper, 1991, Hum. Psychopharmacol., 6, S53).

Є дані, отримані як клінічним, так і доклінічним шляхом, що підтверджують позитивний ефект часткових агоністів 5-HT_{1A} в лікуванні депресивних станів, розладів, зв'язаних з контролем мотивації, і алкогольної залежності (Van Hest, 1992, Psychopharmacology, 107, 474; Schipper et al., 1991, Human Psychopharmacol., 6, S53; Cervo et al., 1988, Eur. J. Pharm., 158, 53; Glitz & Poh, 1991, Drugs, 41, 11; Grof et al., 1993, Int. Clin. Psychopharmacol., 8, 167-172; Ansseau et al., 1993, Human Psychopharmacol., 8, 279-283).

Повні і часткові агоністи 5-HT_{1A} пригнічують ізоляцію агресію, що викликається у самців мишей, що вказує на те, що ці сполуки можуть бути використані в лікуванні агресивної поведінки (Sanchez et al., 1993, Psychopharmacology, 110, 53-59).

Крім того, щодо лігандів 5-HT_{1A} була опублікована інформація про те, що вони мають антипсихотичну активність в тваринних моделях (Wadenberg & Ahlenius, 1991, J. Neural. Transmission, 83, 43; Ahlenius, 1989, Pharmacol. & Toxicol., 64, 3; Lowe et al., 1991, J. Med. Chem., 34, 1860; New et al., 1989, J. Med. Chem., 32, 1147; Martin et al., 1989, J. Med. Chem., 32, 1052).

Нещодавні дослідження також показали, що рецептори 5-HT_{1A} грають важливу роль в серотонергічній модуляції каталепсії, яка індукується галоперидолом (Hicks, 1990, Life Science., 47, 1609; Wadenberg et al., 1994, Pharmacol. Biochem. & Behav., 47, 509-513), що підтверджує те, що агоністи 5-HT_{1A} придатні для лікування екстрапірамідних побічних ефектів, які зумовлюються традиційними антипсихотичними препаратами, такими як галоперидол.

Агоністи 5-HT_{1A}, як було показано, проявляють нейропротекторні властивості у гризунів, на яких моделюються місцева і загальна мозжечкова ішемічна хвороба, отже, вони можуть бути використані при лікуванні ішемічної хвороби (Prehn, 1991, Eur. J. Pharm., 203-213).

Проведені фармакологічні дослідження показали, що антагоністи 5-HT_{1A} можуть використовуватися при лікуванні старечого слабоумства (Bowen et al., 1992, Trends Neurol. Sci., 15, 84).

Інгібітори повторного проникнення 5-HT є добре відомими антидепресивними лікарськими препаратами.

Відповідно, ліганди рецепторів допаміну D₄ потенційно є лікарськими препаратами для лікування психозів і позитивних симптомів шизофренії, а сполуки, що мають комбіновану дію на рецептори 5-HT і допаміну D₄ та/або переносника 5-HT, можуть мати додаткові переваги в підсиленні впливу на інші психіатричні симптоми у пацієнтів з шизофренією, такі як симптоми депресії і страху. Ліганди рецепторів 5-HT_{1A} і 5-HT_{2A} і інгібітори повторного проникнення 5-HT мають види активності, які розрізняються, в різнноманітних тваринних моделях,

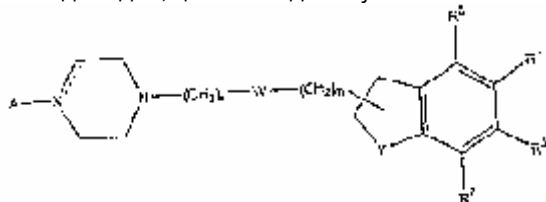
що зумовлюють антидепресивну дію і дію проти страху (Perregaard et al., 1993, Recent Developments in Anxiolytics, Current Opinion in Therapeutic Patents, 1,101-128), та/або в моделях, що зумовлюють вплив на інші психічні розлади, а також була показана наявність істотних переваг в забезпеченні комбінованих серотонергічних проявів.

Сполуки, що мають активність по відношенню до допаміну D₄ і впливають на рецептори 5-HT, а також сполуки, що мають активність по відношенню до рецепторів допаміну D₄ і інгібують повторне проникнення 5-HT, розглядаються як новий терапевтичний підхід в лікуванні неврологічних і психіатричних розладів, включаючи окремі типи психозів.

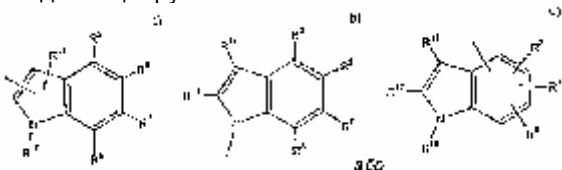
Предметом цього винаходу є сполуки, що мають D₄-допамінову активність або комбінований вплив на рецептори допаміну D₄, рецептори 5-HT та/або переносник 5-HT.

Виявлено, що деякі заміщені сполуки індану або дигідроіндолу мають ефект у відношенні рецепторів допаміну D₄. До того ж, багато сполук взаємодіють з основними серотонергічними рецепторами, зокрема, з рецепторами 5-HT_{1A} та/або 5-HT_{2A} та/або вони діють як інгібітори повторного проникнення 5-HT в клітини.

Відповідно, цей винахід стосується нових сполук формули I



де А - це група



Y - вуглеводнева група, що завершує інданове кільце, група NR¹, що завершує дигідроіндольне кільце, або група N, що завершує дигідроіндольне кільце, яке приєднане по 1-му положенню;

W - зв'язок, а n+m=1,2,3,4,5 або 6;

W - CO, SO або SO₂, n=2, 3, 4 або 5, m=0,1, 2 або 3, при цьому n+m - не більш 6; або

W - O, S, n=2, 3, 4 або 5, m=0, 1, 2 або 3, при цьому n+m не більш 6, а якщо Y-N, що завершує дигідроіндольне кільце, яке приєднане по 1-му положенню, тоді m=2 або 3; і якщо Y=NR¹, що завершує дигідроіндольне кільце, яке приєднане по 2-му положенню, тоді m=1, 2 або 3;

переривчаста лінія, що відходить від X, позначає необов'язковий зв'язок; у випадку, коли вона не позначає зв'язок, тоді X - N, CH або CONH; коли вона позначає зв'язок, то X-C; R¹ являє собою

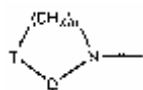
водень, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, арил, гетероарил, арил-C₁₋₆-алкіл, гетероарил-C₁₋₆-алкіл, ацил, тіоацил, C₁₋₆-алкілсульфаніл, трифторометилсульфоніл, арилсульфоніл або гетероарилсульфоніл;

R¹⁵VCO-, де V - це O або S, а R¹⁵ - це C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-Циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, арил або гетероарил; або

група R¹⁶R¹⁷NCO- або R¹⁶R¹⁷NCS-, де R¹⁶ і R¹⁷, незалежно, - водень, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, гетероарил або арил, або R¹⁶ і R¹⁷ разом з атомом N, з яким вони з'єднані, утворюють піролідинільну, піперидинільну або пергідроазепінову групу;

R²-R⁵ незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтіо, гідроксил, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₁₋₆-алкілкарбоніл, фенілкарбоніл, галргензаміщений фенілкарбоніл, трифторометил, трифторометилсульфоніл і C₁₋₆-алкілсульфоніл; альтернативно, один з радикалів R²-R⁵ може бути групою -NR¹³R¹⁴, де R¹³ визначений як для R¹, і R¹⁴ є водень, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, арил, гетероарил, арил-C₁₋₆-алкіл або гетероарил-C₁₋₆-алкіл, або

R¹³ і R¹⁴ разом з атомом N, з яким вони з'єднані, утворюють групу



де Q є C=O, C=S або CH₂, T є NH, N-алкіл, S, O або CH₂; і p є 1-4, включно; або дві сусідні групи, що взяті з R²-R⁵, можуть бути з'єднані друг з другом і уявляють -(CH₂)₃- або -CH=CH-NH-, утворюючи таким чином сконденсоване 5-членне кільце;

R⁶-R⁹ і R¹¹-R¹² - це, незалежно, водень, галоген, ціаногрупа, нітрогрупа, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтіо, гідроксил, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, арил, гетероарил, фенілкарбоніл, галогензаміщений фенілкарбоніл, трифторометил або C₁₋₆-алкілсульфоніл або дві сусідні групи, які взято з R⁶-R⁹, можуть разом утворювати метилендіоксильну групу; R¹⁰ - визначається так, як зазначений вище R¹;

за умови, що замісники R³ або R⁴ в положенні 6 не можуть бути -NR¹³R¹⁴, коли Y-CH₂, W - це зв'язок, n+m=1 і кільце є з'єднаним по 1-му положенню, або їх фармацевтично прийнятна кислотно-адитивна сіль.

Сполуки цього винаходу, як це було встановлено, виявляють високу афінність у відношенні рецепторів допаміну D₄, а деякі сполуки, як було встановлено, також виявляють афінність у відношенні рецепторів серотоніну, включаючи рецептори 5-HT_{1A} та/або рецептори 5-HT_{2A}. Важлива група сполук цього винаходу - це сполуки, що виявляють комбінований ефект дії на рецептори допаміну D₄ і інгібування повторного проникнення 5-HT.

Відповідно, сполуки цього винаходу припускаються до використання для лікування позитивних і

негативних симптомів шизофренії, інших психозів, розладів, пов'язаних з нав'язливим страхом, таких як синдром генералізованого страху, панічний синдром і нав'язливий компульсивний синдром, депресивного синдрому, алкогольної залежності, синдрому контролю мотивації, агресивної поведінки, побічних ефектів, що викликаються традиційними антипсихотичними ліками, ішемічної хвороби, мігрені, старечого недоумства і серцево-судинних захворювань, а також для поліпшення сну.

Інший аспект цього винаходу забезпечує фармацевтичну композицію, що містить, принаймні, одну сполуку згідно з формулою I, як визначено вище, або фармацевтично прийнятну сіль відповідної кислоти в терапевтично ефективній кількості, в поєднанні з одним або більшим числом фармацевтично підходящих носіїв або розріджувачів.

Ще один аспект цього винаходу забезпечує застосування сполуки згідно з формулою I, як визначено вище, або солі відповідної кислоти для виробництва фармацевтичного препарату для лікування зазначених вище захворювань і розладів.

Докладний опис винаходу

Деякі сполуки загальної формули I існують у вигляді оптичних ізомерів, і такі оптичні ізомери також охоплюються цим винаходом.

Термін "C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає C₁₋₆-алкільну, C₁₋₆-алкенільну або C₁₋₆-алкінільну групу.

Термін "C₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає C₃₋₈-циклоалкільну групу або C₃₋₈-циклоалкенільну групу.

Термін "C₁₋₆-алкіл" означає розгалужену або нерозгалужену алкільну групу, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно, таку як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Подібним чином, "C₂₋₆-алкеніл" і "C₂₋₆-алкініл" означають, відповідно, такі групи, що включають від двох до шести атомів вуглецю і, відповідно, один подвійний і один потрійний зв'язок, такі як етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл і бутиніл.

Терміни "C₁₋₆-алкокси", "C₁₋₆-алкілтіо", "C₁₋₆-алкілсульфоніл", "C₁₋₆-алкіламіно", "C₁₋₆-алкілкарбоніл" й тощо означають такі групи, в яких алкільна група є C₁₋₆-алкілом так, як це визначено вище.

Термін "C₃₋₈-циклоалкіл" означає моноциклічне або біциклічне вуглецеве кільце, яке складається з трьох - восьми атомів вуглецю, такі як циклопропіл, циклопентил, циклогексил й тощо.

Термін "C₃₋₈-циклоалкеніл" означає моноциклічне або біциклічне вуглецеве кільце, що складається з трьох - восьми атомів вуглецю, і містить один подвійний зв'язок.

Термін "арил" означає вуглецеве ароматичне кільце, таке як феніл, нафтил, зокрема, феніл, що містить метил-заміщений нафтил, або феніл.

Термін "гетероарил" означає моно- або бігетероциклічну групу, таку як індоліл, тієніл, піримідил, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензофураніл, бензотієніл, піридил і фураніл, зокрема, піримідил, індоліл і тієніл.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

По використанню в цьому тексті термін "ацил" означає форміл, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл, арилкарбоніл, арил-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілкарбоніл або C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбоніл, а термін "тіоацил" означає відповідну ацильну групу, в якій карбонільна група заміщена тіокарбонільною групою.

Одна група сполук цього винаходу - це сполуки, в яких Y завершує кільце індану.

Інші групи сполук цього винаходу - це групи сполук, в яких Y-NR¹ або N, що завершує дигідроіндольне кільце.

Відповідно, одна група сполук - це сполуки, в яких Y-CH₂, а A - група a), що з'єднана з X по 2-му або 3-му положенню, або група b), як окремий випадок групи a).

Інша група сполук - це сполуки, в яких Y-CH₂, а A - група c), що приєднана до X по положенням 4, 5, 6 або 7.

Третя і четверта групи сполук - це сполуки, в яких Y-NR¹ або N, а A - група a), що з'єднана з X по 2-му або 3-му положенню, або група b), що є окремим випадком групи a).

П'ята і шоста групи сполук - це сполуки, в яких Y-NR¹ або N, а A - група c), що приєднана до X по положенням 4, 5, 6 або 7.

Окремі варіанти цього винаходу - це сполуки, в яких Y - вуглеводнева група, що завершує інданове кільце та

з'єднана по 2-му положенню, а A - група a), що приєднана по 3-му положенню;

з'єднана по 2-му положенню, а A - група a), що приєднана по 2-му положенню;

з'єднана по 2-му положенню, а A - група b);

з'єднана по 2-му положенню, а A - група c), що приєднана по положенням 4, 5, 6 або 7;

з'єднана по 1-му положенню, а A - група a), що приєднана по 3-му положенню;

з'єднана по 1-му положенню, а A - група a), що приєднана по 2-му положенню;

з'єднана по 1-му положенню, а A - група b); або

з'єднана по 1-му положенню, а A - група c), що приєднана по положенням 4, 5, 6 або 7.

Інші окремі варіанти цього винаходу - це сполуки, в яких Y-NR¹, що завершує дигідроіндольне кільце, що

з'єднана по 3-му положенню, а A - група a), що приєднана по 3-му положенню;

з'єднана по 3-му положенню, а A - група a), що приєднана по 2-му положенню;

з'єднана по 3-му положенню, а A - група b);

з'єднана по 3-му положенню, а A - група c), що приєднана по положенням 4, 5, 6 або 7;

з'єднана по 2-му положенню, а A - група a), що приєднана по 3-му положенню;

з'єднана по 2-му положенню, а A - група a), що приєднана по 2-му положенню;

з'єднана по 2-му положенню, а A - група b); або

з'єднана по 2-му положенню, а A - група c), що приєднана по положенням 4, 5, 6 або 7.

Ще ряд окремих варіантів цього винаходу - це сполуки, в яких Y-N, що завершує дигідроіндольне кільце, а

A - група a), що приєднана по 3-му положенню;

A - група a), що приєднана по 2-му положенню;

A - група b); або

А - група с), що приєднана по положенням 4, 5, 6 або 7.

В одній групі сполук W - зв'язок, n+m - від 1 до 4 або n+m вибирають з 1 та/або 2.

Інші групи сполук - це сполуки, в яких W - зв'язок, n+m - від 2 до 6, від 2 до 5, від 2 до 4, від 3 до 6, від 3 до 5 або від 3 до 4.

Якщо W не є зв'язком, то вона - О або СО.

Три інших групи сполук - це сполуки, в яких Х-СН, Х-С та Х-Н, відповідно.

R¹ в окремому варіанті вибирається з групи, що містить водень, С₁₋₆-алкіл, форміл, С₁₋₆-алкілкарбоніл, С₁₋₆-алкоксикарбоніл або С₁₋₆-алкіламінокарбоніл.

В одному з варіантів винаходу R²-R⁵ вибирають, незалежно один від одного, з групи, що містить водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкокси, С₁₋₆-алкілтію, гідроксил, С₃₋₈-циклоалкіл, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкілкарбоніл, трифторметил, трифторметилсульфонілокси і С₁₋₆-алкілсульфоніл, один з радикалів від R² до R⁵, альтернативно, є групою -NR¹³R¹⁴, в якій R¹³ - водень, С₁₋₆-алкіл, ацил, С₁₋₆-алкілсульфоніл або група -R¹⁶R¹⁷NCO, в якій R¹⁶ - водень, С₁₋₆-алкіл, С₃₋₈-циклоалкіл або С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкіл, а R¹⁷ - водень або С₁₋₆-алкіл, або R¹⁶ і R¹⁷ разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільну, піперидинільну або пергідроазепінову групу, а R¹⁴ - водень або С₁₋₆-алкіл, або R¹³ і R¹⁴ з'єднані разом з утворенням піролідинілу, піперидинілу, пергідроазепіну або 5 - 7-членного лактамного кільця, зокрема, R²-R⁵ вибирають з групи, що містить водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкокси, трифторметил і трифторметилсульфонілокси.

В одній з груп сполук цього винаходу жоден з радикалів R²-R⁵ не є групою NR¹³R¹⁴, а в іншій групі сполук цього винаходу, принаймні, один з радикалів R²-R⁵ є групою NR¹³R¹⁴, в якій R¹³ переважно вибирають з групи, що містить метил, форміл, ацетил, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, метилсульфоніл, амінокарбоніл, циклопропілкарбоніл, піролідинілкарбоніл або 4-фторфеніламінокарбоніл, а R¹⁴ переважно вибирають з водню і С₁₋₆-алкілу.

інша окрема група сполук цього винаходу - це сполуки, в яких дві сусідні групи з радикалів R²-R⁵ з'єднані і визначені як -CH=CH-NH-, утворюючи таким чином сконденсоване 5-членне кільце,

В одному з варіантів винаходу R⁶-R⁹, незалежно один від одного, вибирають з групи, що містить водень, галоген, ціаногрупу, нітрогрупу, С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкокси, С₁₋₆-алкілтію, гідроксил, С₃₋₈-циклоалкіл, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₆-алкіл, трифторметил і С₁₋₆-алкілсульфоніл, або дві сусідні групи з радикалів R⁶-R⁹ можуть бути з'єднані і позначені як метилендіоксильна група, а, зокрема, R⁶-R⁹ незалежно один від одного, вибирають з групи, що містить водень, галоген, С₁₋₆-алкіл, С₁₋₆-алкокси, або два сусідніх радикала, що взяті з R⁶-R⁹, можуть бути з'єднані і позначені як метилендіоксильна група.

Підгрупа сполук - це сполуки, в яких принаймні один з радикалів R⁸ і R⁹ - водень, а R⁶ і R⁷ незалежно один від одного є воднем або галогеном, зокрема, хлором.

Специфічними прикладами R¹¹ і R¹² є водень або С₁₋₆-алкіл, а R¹⁰ є водень, С₁₋₆-алкіл або ацил.

Переважні сполуки - це сполуки, які вибираються з групи, що містить:

6-хлор-3-[1-(6-бром-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(1-інданілметил)піперидин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(7-метоксиіндан-1-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(6-метоксиіндан-1-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат,
6-хлор-3-[1-(6-ціано-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(6-ціано-1-інданілметил)піперидин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіно-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(5-ацетиламіно-1-індантметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(6-бром-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
5-фтор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
5-фтор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-піперидин-4-іл]-1Н-індол,
5-фтор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
5-фтор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-піперидин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-піперидин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[3-(індан-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
7-хлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6,7-дихлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-5,6-метилендіокси-1Н-індол,
5-[4-(індан-2-іл)метилпіперазин-1-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[3-(індан-2-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[4-(індан-2-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-[4-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
4-[4-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-ілметил]-1,4,5,6-тетрагідроциклопент[е]індол,
6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіноіндан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіноіндан-2-іл)метилпіперидин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[2-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[3-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
6-хлор-3-[1-[4-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
3-[1-(5-ацетиламіноіндан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
3-[1-(5-ацетиламіноіндан-2-іл)метилпіперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,

[illegible]

4-[4-[(індан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 4-[4-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 4-[4-[2-(1-ацетил-5-фтор-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 7-[4-[(індан-2-іл)метил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 7-[4-[2-(індан-2-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 7-[4-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 7-[4-[2-(1-ацетил-5-фтор-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол,
 2-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 2-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-5-хлор-1Н-індол,
 2-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол,
 2-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]піперидин-4-іл]-5-хлор-1Н-індол,
 2-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 5-хлор-2-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 5-хлор-2-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 2-[1-(індан-2-іл)метилпіперидин-4-іл]-1Н-індол,
 5-хлор-2-[1-(індан-2-іл)метилпіперидин-4-іл]-1Н-індол,
 2-[1-[2-(індан-2-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол,
 5-хлор-2-[1-[2-(індан-2-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол,
 7-[4-[(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-іл]метил]-3,6,7,8-тетрагідроциклопент[е]індол,
 7-[4-[(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-іл]метил]-1,5,6,7-тетрагідроциклопент[ф]індол,
 6-[4-[(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-іл]метил]-1,6,7,8-тетрагідроциклопент[г]індол,
 7-[4-[(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-іл]метил]-1,6,7,8-тетрагідроциклопент[г]індол,
 (+)-6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол,
 6-хлор-3-[1-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 6-хлор-3-[1-[4-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 6-хлор-3-[1-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)-3-оксoproпан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол,
 3-[1-[(5-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5,6-диметоксиіндан-2-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(4-(2-пропіл)оксиіндан-1-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5-(2-пропіл)оксиіндан-1-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(7-метоксиіндан-1-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5,6-диметоксиіндан-1-іл)метил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(4-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5,6-диметоксиіндан-2-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(4-(2-пропіл)оксиіндан-1-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5-(2-пропіл)оксиіндан-1-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(7-метоксиіндан-1-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол,
 3-[1-[(5,6-диметоксиіндан-1-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, або
 3-[4-[(5,6-диметоксиіндан-1-іл)метил]піперазин-1-іл]-6-хлор-1Н-індол, і
 фармацевтично підхожа сіль відповідної кислоти.

Кислотно-адитивні солі, що заявлені в цьому винаході, є фармацевтично прийнятними солями, що утворюються нетоксичними кислотами. Прикладами таких органічних солей можуть бути солі maleїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метил-саліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспаргінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, п-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофілін-оцтової кислот, рівно як 8-галотеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін. Прикладами таких неорганічних солей є солі соляної, бромистоводневої, сірчаної, сервохватої, фосфорної і азотної кислот.

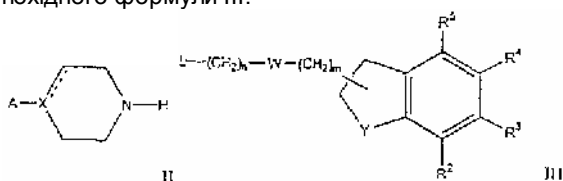
Фармацевтичні композиції цього винаходу або ті, що одержують у відповідності з цим винаходом, можуть бути введені в організм будь-яким підходящим способом, наприклад, перорально в формі таблеток, капсул, порошку, сиропу й тощо, або парентерально в формі розчинів для ін'єкцій. Для приготування таких композицій можуть бути використані способи, які добре відомі в даній області техніки, а також можуть бути використані будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі або інші добавки, що звичайно застосовуються.

Звичайно сполуки цього винаходу вводять в лікарській формі, що містить вищезгадану сполуку в кількості від 0,01 до 100мг.

Загальна добова доза звичайно знаходиться в межах 0,05 - 500мг, а найбільш переважна доза складає 0,1-50мг активної речовини цього винаходу.

Сполуки цього винаходу отримують наступним чином:

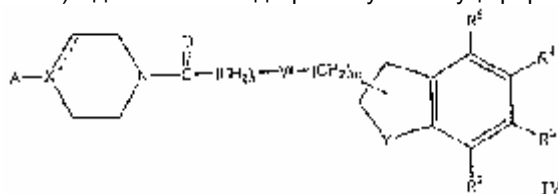
1) алкілювання піперазину, піперидину або тетрагідропіридину формули II в присутності алкілувального похідного формули III:



де R²-R⁵, X, Y, A, n, m, W і переривчаста лінія визначені вище, а L - група, що уходить, така як галоген,

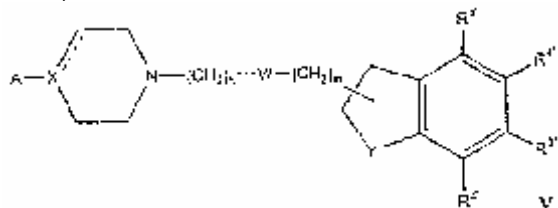
мезилат або тозилат;

2) відновлення амідкарбонілу в сполуці формули IV:



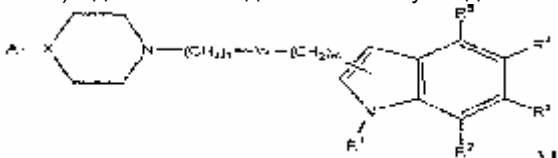
де R^2 - R^5 , X, Y, A, n, m, W і переривчаста лінія визначені вище, а $n=1$;

3) введення замісників $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ або $R^{5'}$ шляхом взаємодії сполуки формули V:



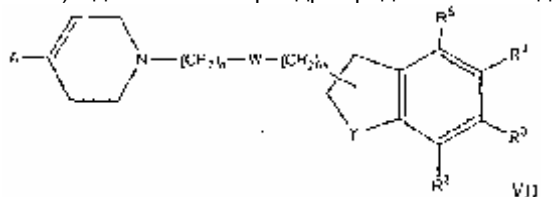
де один з радикалів R^2 - R^5 є воднем, а інші є відповідними радикалами R^2 , R^3 , R^4 або R^5 , які визначені вище, X, Y, A, n, m, W і переривчаста лінія також визначено вище, з використанням активного реагенту, такого як галоген або галогенувальний агент, сульфонувальний агент, нітрувальний агент або активний агент, що утворює іони карбонію (RCO^+ , R^+), де R є алкілалкініл, арилциклоалкіл або циклоалк(ен/ін)іл;

4) відновлення подвійного зв'язку в індолий сполуці формули VI:



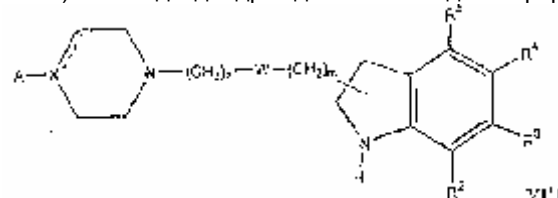
де R^2 - R^5 , X, R^1 , A, n, m, W визначені вище;

5) відновлення тетрагідропіридинілового подвійного зв'язку в похідних формули VII:



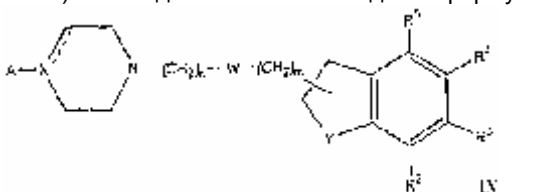
де R^2 - R^5 , Y, A, n, m, W визначені вище;

6) взаємодія дигідроіндольного похідного формули VIII:



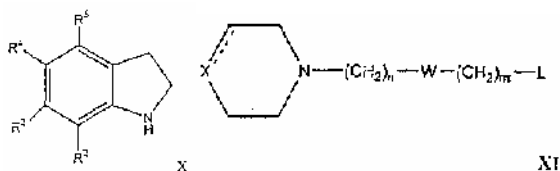
де R^2 - R^5 , X, A, n, m, W і переривчаста лінія визначені вище, з реагентом формули R^1 -L, де L - група, що уходить, така як галоген, мезилат або тозилат; і R^1 визначено вище, або формули R^1 -hal або R^1 -OCOR, в яких hal - галоген, R^1 - ацил, тіоацил, група $R^{15}VCO$ - або група $R^{16}R^{17}NCO$ - або $R^{16}R^{17}NCS$ -, де R^{15} , V, R^{16} і R^{17} були визначені вище, за винятком того, що ні R^{16} , ні R^{17} не можуть бути воднем, або з нижчим алкілсульфонілгалогенідом, трифторметилсульфонілгалогенідом або ізоціанатом, або тіоізоціанатом формули $R^{16}N=C=O$ або $R^{16}N=C=S$, де R^{16} визначено вище;

7) взаємодія анілінового похідного формули IX:



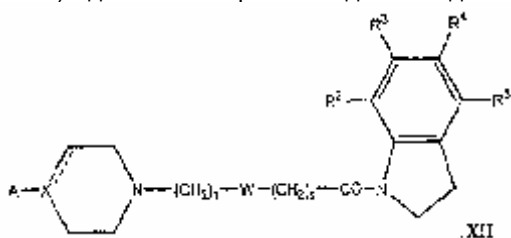
де один з радикалів R^2 - R^5 є NHR^{14} , а R^{14} визначено вище, інші R^2 - R^5 , X, Y, A, n, m, W і переривчаста лінія визначені вище, з реагентом формули R^{13} -L, де L - група, що уходить, така як галоген, мезилат або тозилат, і R^{13} визначено вище, або формули R^{13} -hal або R^{13} -OCOR, в яких hal - галоген, R^{13} - ацил, тіоацил, група $R^{15}VCO$ - або група $R^{16}R^{17}NCO$ - або $R^{16}R^{17}NCS$ -, де R^{15} , V, R^{16} і R^{17} були визначені вище, за винятком того, що ні R^{16} , ні R^{17} не можуть бути воднем, або з нижчим алкілсульфонілгалогенідом, трифторметилсульфонілгалогенідом або ізоціанатом, або тіоізоціанатом формули $R^{16}N=C=O$ або $R^{16}N=C=S$, де R^{16} визначений вище;

8) алкілювання дигідроіндольного похідного формули X в присутності алкілувального похідного формули XI:



де R^2 - R^5 , X, A, n, m, W і переривчата лінія визначені вище, та L - група, що уходить, така як галоген, мезилат або тозилат; або

9) відновлення карбоніламідних похідних формули XII:



де R^2 - R^5 , X, A, n, W і переривчата лінія визначені вище, $s=m-1$, де m - визначено вище, після чого сполуки формули I виділяють у вигляді вільної основи або фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Реакції в способах 6) і 7) традиційно проводять при низькій температурі (наприклад, при температурі менш кімнатної) в інертному розчиннику, такому як ацетон, дихлорометан, тетрагідрофуран або диметоксиетан, при використанні реактивних карбоксилювальних хлоридів, ізоціанатів або ізотіоціанатів. Формілувальні аміни одержують з відповідних амінів шляхом реакції з мурашиною кислотою, з ефірами мурашиної кислоти, або шляхом реакції в суміші ангідриду мурашиної кислоти, що готується *in situ*. В цілому, температура реакції знаходиться в інтервалі між 0°C і температурою кипіння речовин-попередників формілу.

Алкілювання в способах 1) і 8) звичайно проводять шляхом кип'ятіння зі зворотним холодильником в підходящому розчинникові, такому як ацетон, метилізобутилкетон, тетрагідрофуран, діоксан, етанол або 2-пропанол в присутності основи, такої як триетиламін або карбонат калію.

Відновлення подвійних зв'язків по способам 4) і 5) звичайно проводять шляхом каталітичного гідрування при низькому тиску (менш ніж 3 атмосфери) в апараті Парра або з використанням агентів-відновлювачів, таких як диборан або гідроборатні похідні, що утворюються *in situ* з NaBH_4 в трифторооцтовій кислоті в інертних розчинниках, таких як тетрагідрофуран, діоксан або діетиловий ефір.

Відновлення по способам 2) і 9) звичайно проводять з використанням LiAlH_4 , AlH_3 або диборану в інертному розчинникові, такому як тетрагідрофуран, діоксан або діетиловий ефір при кімнатній або злегка підвищеній температурі.

Галогенування по способу 3) звичайно проводять з використанням хлору, броду або N-хлорсукциніміду, N-бромсукциніміду або іншої молекули-попередника галогенів, звичайно в присутності каталізатора, такого як іони заліза або неорганічна кислота.

Індолі 7-хлор-1H-індол або 6,7-дихлор-1 H-індол одержували у відповідності з методикою G. Bartoli et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2129-2132. Два піперазиніліндол-4-(піперазин-1-іл)-1H-індол і 5-(піперазин-1-іл)-1H-індол - були описані в міжнародній патентній публікації WO 95/33743 і в патенті США №5576319.

Синтез 3-(піперидин-4-іл)-1H-індолів і 3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолів описано в Європейському патенті EP-A1 465398.

Ключові проміжні сполуки, такі як 1-інданкарбонова кислота (V. Asham & W. H. Linnell, 1954, J. Chem. Soc, 4691-4693; Hansen et al., 1982, Helv. Chim. Acta, 33, 325-343) і 6-нітро-1-інданкарбонова кислота (G. Kirsch et al., 1976, Jast. Lieb. Ann. Chem., 10, 1914), були отримані за добре відомими з літератури методиками. (Індан-2-іл)оцтова кислота, 3-(індан-2-іл)пропіонова кислота, 4-(індан-2-іл)масляна кислота і 2-(індан-2-іл)етанол були описані в літературі (Y. Tanaka et al., 1994, J. Med. Chem., 37, 2071-2078).

Точки плавлення були визначені на апараті Buchi SMP-20 і більш не корегувалися. Мас-спектри були отримані в системному блоці Quattro MS-MS (VG Biotech, Fisons Instruments). Систему MS-MS з'єднали з комп'ютерним блоком HP-1050 в складі приладу для HPLC. Пробу об'ємом 20-50мкл (10мкг/мл), розчинену в суміші 1% оцтової кислоти в ацетонітрилі/воді (1:1), вносили за допомогою автовідбірника проб на швидкості 30мкл/хвилину в Electrospray Source. Спектри одержували на двох стандартних рядах. Один з них призначений для інформації про молекулярні маси (MH^+) (21еВ), а інший - для індукції фрагментаційних параметрів (70 еВ). Фоновий компонент вчитали. Відносну інтенсивність іонів одержують по фрагментаційному параметру. У випадку, коли інтенсивність не маркується в Molecular Ion (MH^+), такий іон був присутнім тільки в першому ряді. Спектри ^1H NMR були зареєстровані для всіх нових сполук при 250мгц на приладі Bruker AC 250 або при 500мгц на приладі Bruker Avance DRX 500. Дейтеровані хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,9% D) були використані в якості розчинників. TMS використовували в якості внутрішнього порівняльного стандарту. Величини хімічного зміщення виражали в одиницях ppm. Наступні скорочення використовують для позначення сигналів NMR: s - одиничний, d - дублет, t - триплет, q - квартет, quint - квінтет, h - гептет, dd - подвійний дублет, dt - подвійний триплет, dq - подвійний квартет, tt - триплет триплетів, m - мультиплет. Сигнали NMR, відповідні кислим протонам, в цілому не враховуються.

Зміст води в кристалічних сполуках був визначений за допомогою титрування по К. Фішеру. Стандарти робочі процедури стосувались екстракції з визначенням органічним розчинником з відповідних водних розчинів, висушування комбінованих органічних екстрактів (безводні MgSO_4 або Na_2SO_4), фільтрування і випарювання розчинника у вакуумі. Для хроматографії в колонках був використаний силікагель типу Kieselgel 60 і ASTM з 230-400 меш.

Приклад 1

1-інданіл метанол, 1a

(проміжна сполука)

До суспензії LiAlH_4 (4,7г) в діетиловому ефірі (200мл) додавали по краплям розчин AlCl_3 в діетиловому ефірі (200мл). Розчин 1-інданкарбонової кислоти (10г) (отриманої згідно з методом Hansen et al., *Helv. Chim. Acta*, 1982, 33, 325-343) в сухому тетрагідрофурани (THF) (200мл) додавали по краплям при 10-15°C. Кінцеву суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Надлишок AlH_3 руйнували шляхом додавання концентрованого розчину водного NaOH (25мл) при 0°C. Осаджені неорганічні соли відфільтрували і розчинники випарили in vacuo з отриманням 6,8г сполуки із заголовку 1a у вигляді в'язкої маслянистої рідини, яку використали в подальшому без додаткової очистки.

Наступний 1-інданілметанол був отриманий схожим чином:

6-бром-1-інданілметанол, отриманий шляхом відновлення відповідного ефіру метил-6-бром-1-інданкарбонової кислоти, виділений в вигляді в'язкої маслянистої рідини, 1b.

Приклад 2

6-ціано-1-інданіл метанол, 2a.

(проміжна сполука)

До розчину 6-бром-1-інданілметанолу (20г) в N-метил-2-піролідоні (NMP) (380мл) додали CuCN (79г). Суміш нагрівали до 160°C протягом 6 годин. Після охолодження до 80-90°C суміш вилили у водний розчин (500мл) NaCN (4г). Після 20-хвилинного перемішування надлишок CuCN відфільтрували. Етилацетат (300мл) додали і органічну фазу відокремили і обробили. Маслянисту рідину, що залишилася, розчинили в діетиловому ефірі (300мл) і промили насиченим соляним розчином (2x100мл). Органічну фазу відділили і обробили у відповідності з базовою процедурою з отриманням 14,6г сирової сполуки із заголовку 2a у вигляді в'язкої маслянистої рідини. Хроматографія на колонках з силікагелем (з елюванням етилацетатом-гептаном - 6:4) призвела до отримання чистої сполуки 2a (8,7г), яку після цього використали без додаткової очистки.

Приклад 3

6-ціано-1-інданілметанолметансульфонат, 3a.

(проміжна сполука)

До розчину 6-ціано-1-інданілметанолу 2a (3г) і триетиламіну (2,8мл) в дихлорометані (50мл) додавали по краплям розчин метансульфонілхлориду (1,5мл) в дихлорометані (25мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали воду (200мл) і органічну фазу послідовно відділили і обробили у відповідності зі стандартною процедурою, описаною вище. Кристалічний продукт, що залишився, перемішали з діетиловим ефіром і відфільтрували. Вихід склав 2,7г. Температура плавлення 62-63°C.

Наступні метансульфонати були отримані схожим чином:

1-інданілметанолметансульфонат, 3b. Виділений у вигляді в'язкої маслянистої рідини.

6-бром-1-інданілметанолметансульфонат, 3c.

6-нітро-1-інданілметанолметансульфонат, 3d.

6-хлор-1-інданілметанолметансульфонат, 3e.

Приклад 4

3-[1-(1-інданілкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 4a

Хлорид 1-інданкарбонової кислота (4,5г), приготовлений згідно з міжнародною заявкою WO 95/33721-A1 в дихлорометані (25мл), додавали по краплям при 0-5°C в суміш 3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу (5г) (дивись базовий спосіб отримання у Guillaume et al., *Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 33-43) і триетиламіну (3,8мл) в THF (50мл). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш перелили в розбавлену водну NH_4OH (500мл) і декілька раз екстрагували в дихлорометані (4x100мл). Комбіновані органічні фази обробили у відповідності з базовими процедурами, описаними вище. Хроматографія сирового продукту на колонках з елюванням етилацетатом-гептаном (70:30) дозволила одержати сполуку із заголовку 4a у вигляді в'язкої маслянистої рідини (4,7г), яку потім використали без додаткової очистки.

Схожим чином були отримані наступні аміді:

3-[1-(1-інданілкарбоніл)піперидин-4-іл]-1H-індол, 4b, виділений у вигляді маслянистої рідини.

6-хлор-3-[1-(7-метокси-1-інданілкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 4c, отриманий із сполуки 23a і 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу.

3-[1-(6-метокси-1-інданілкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 4d, отриманий з сполуки 23b і 3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу.

Приклад 5

3-[1-(1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 5a

До розчину LiAlH_4 (1,6г) в сухому THF (100мл), що витримується при 0°C, додавали по краплям розчин 3-{1-(1-інданілкарбоніл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл}-1H-індолу 4a (4,7г) в сухому THF (200мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Надлишок LiAlH_4 руйнували шляхом обережного додавання 10% води в THF. Осаджені неорганічні соли відфільтрували. Розчинники випарили з отриманням сирової сполуки із заголовку (5,2г). Рекристалізація із 2-пропанолу призвела до отримання 2,8г чистого 5a. Температура плавлення 168-170°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,85-2,00 (m, 1H); 2,30-2,45 (m, 1H); 2,60 (dd, 1H); 2,60-2,70 (m, 2H); 2,70-3,00 (m, 5H); 3,30 (широкий t, 2H); 3,45 (qui, 1H); 6,25 (широкий t, 1H); 7,10-7,25 (m, 6H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,10 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 329 (MH⁺, 2%), 160 (10%), 131 (100%), 91 (19%).

Схожим чином були отримані наступні інданметиламіни:

3-[1-(1-індантметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, фумарат, 5b. Отримано із сполуки 4b.

Температура плавлення 216-218°C. ^1H NMR (DMCO-d_6): δ 1,70-2,00 (m, 5H); 2,20-2,35 (m, 1H); 2,40-2,50 (m, 2H); 2,65 (dd, 1H); 2,80-3,00 (m, 4H); 3,20 (широкий t, 2H); 3,45 (qui, 1H); 6,60 (s, 2H); 6,95 (t, 1H); 7,05 (t, 1H); 7,15-7,30 (m, 4H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,60 (d, 1H); 10,80 (s, 1H). MS m/z (%): 331 (MH⁺, 15%), 214 (18%), 131 (100%).

6-хлор-3-[1-(7-метоксиіндан-1-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 5c.

Отримано із сполуки 4c. Температура плавлення 177-178°C. ^1H NMR (COCl_3) δ 2,15-2,30 (m, 2H); 2,45 (t, 1H); 2,55 (широкий s, 2H); 2,65-2,70 (m, 1H); 2,75-2,90 (m, 2H); 2,90-3,00 (m, 1H); 3,00-3,10 (m, 1H); 3,25 (d, 1H); 3,40 (d, 1H); 3,60-3,65 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 6,20 (широкий s, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,05-7,20 (m, 3H);

7,30 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 393 (MH⁺) 190 (25%), 161 (100%).

3-[1-(6-метоксиіндан-1-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, оксалат, 5d.

Отриманий зі сполуки 4d. Температура плавлення 118-120°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,90-2,00 (m, 1H); 2,35-2,45 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,15 (t, 1H), 3,45 (широкий s, 2H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (широкий s, 2H), 6,20 (широкий s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,35 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 359 (MH⁺, 6%) 190 (15%), 161 (100%), 147 (74%).

Приклад 6

6-хлор-3-[1-(6-ціано-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 6a

Суміш 6-ціано-1-інданілметанолметансульфонат 3a (1,3г), 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу (2,5г) і карбонату калію (1,9г) в NMP (50мл) нагрівали до 110°C протягом 5 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш перелили у воду (500мл) і додали етилацетат (100мл). Обробка у відповідності з базовою процедурою, описаною вище, призвела до отримання 4,7г неочищеного продукту. Хроматографія на колонках з елюванням етилацетатом-гептаном-етанолом-триетиламіном (30:60:10:4) дозволила отримати 1,5г очищеної сполуки.

Кристалічний продукт перемішали з діетиловим ефіром і потім відфільтрували. Температура плавлення 175-177°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,85-2,00 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,50-3,00 (m, 8H), 3,30 (широкий t, 2H), 3,45 (qui, 1H), 6,15 (широкий t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,20-7,50 (m, 4H), 7,70-7,85 (m, 2H), 10,60 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 388 (MH⁺, 4%), 185 (40%), 156 (100%), 129 (53%).

Схожим чином були отримані наступні інданметиламіни:

6-хлор-3-[1-(6-ціано-1-інданілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, полуфумарат, 6b.

Отримано із сполуки 3a. Температура плавлення 175-177°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,65-2,00 (m, 5H), 2,20-2,30 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 2,70-3,15 (m, 4H), 3,45 (qui, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). MS m/z (%): 392 (17%), 390 (MH⁺, 47%), 239 (100%), 156 (69%).

6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіно-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 6c.

Температура плавлення 189-190°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,65-1,90 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,40-2,95 (m, 8H), 3,20 (широкий s, 2H), 3,45 (qui, 1H), 6,15 (широкий t, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 11,25 (s, 1H). MS m/z (%): 420 (MH⁺, 16%), 217 (65%), 188 (100%), 146 (57%).

Остання з наведених сполук отримана з 4-ацетиламіно-1-інданметанолметансульфонату, що був, в свою чергу, отриманий з 4-аміно-1-інданметанолу наступним чином:

4-аміно-1-інданметанол

Суміш 4-нітро-1-інданкарбонової кислоти і 6-нітро-1-інданкарбонової кислоти була отримана у відповідності з процедурою нітрування 1-інданкарбонової кислоти згідно з G. Kirsch et al., 1976, J. Lieb. Ann. Chem., 10, 1914. Цю суміш редуцировали за допомогою алану у відповідності зі способом, описаним в прикладі 1. Суміш (21,9г) отриманих таким чином 4-нітро- і 6-нітроіндан-1-метанолів розчинили в льодяній оцтовій кислоті (600мл) і додали 5% Pd на чорному вуглеці (11г). Суміш гідрогенізували в апараті Парра при тиску менш 2атм. протягом 2,5 годин. Каталізатор відфільтрували, а розчинник випарили у вакуумі. Додали воду (500мл) і етилацетат (200мл), які витримувалися при 0°C. РН підтримували на рівні > 10,0 шляхом додавання водного розчину NaOH. Органічну фазу відділили і обробили у відповідності з базовою процедурою, описаною вище. Ізмери аніліну-4 та -6 відділили за допомогою хроматографії на колонках з силікагелем з елюванням етилацетатом-гептаном (60:40). Вихід 4-аміно-1-інданметанолу у вигляді в'язкої маслянистої рідини склав 3,6г.

4-ацетиламіно-1-інданметанолметансульфонат

До суміші 4-аміно-1-інданметанолу (3,4г) і триетиламіну (8,1мл) в дихлорометані (150мл) додавали по краплям ацетилхлорид (1,4мл) в дихлорометані (20мл) при -30°C. Суміш перемішували ще протягом години, при тому, що температуру піднімали до 0°C. Розчин метансульфонілхлориду (1,7мл) в дихлорометані (20мл) додали поволі при температурі менш 0°C. Кінцеву суміш залишили до досягнення кімнатної температури. Додали воду (200мл) і дихлорометан (50мл). Органічну фазу відділили і обробили, як це було описано вище, з отриманням на виході метансульфонату із заголовку у вигляді маслянистої рідини (6,7г сирого продукту).

6-хлор-3-[1-(5-ацетиламіно-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, полуфумарат, 6d.

Температура плавлення 241-242°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,70-1,90 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,11-2,30 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,60-2,95 (m, 5H), 3,20 (широкий s, 2H), 3,25-3,40 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 9,80 (широкий s, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 420 (MH⁺, 5%), 188 (100%), 146 (100%), 217 (31%), 147 (27%).

Останню з наведених сполук було отримано з 5-ацетиламіно-1-інданметанолметансульфонату, що, в свою чергу, був отриманий з 6-хлор-5-нітро-1-інданкарбонової кислоти (G. Kirch et al., 1976, Lieb. Ann. Spet., 10, 1914) схожим чином, як було описано вище при отриманні 4-ацетиламіно-1-інданметанолметансульфонату.

6-хлор-3-[1-(6-бром-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 6e.

Отриманий із сполуки 3c. Температура плавлення 153-155°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,85-1,95 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 3H), 2,65-2,90 (m, 5H), 3,25 (широкий s, 2H), 3,45 (p, 1H), 6,20 (широкий s, 1H), 7,00-7,20 (t, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,15 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 443 (MH⁺, 7%), 240 (50%), 238 (49%), 211 (59%), 209 (62%), 130 (100%).

6-фтор-3-[1-(6-нітро-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, полуфумарат, 6f.

Отриманий зі сполуки 3d. Температура плавлення вище 300°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): d 1,85-1,95 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,70-3,05 (m, 5H), 3,25 (широкий dd, 2H), 3,50 (p, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,25 (s, 1H). MS m/z (%): 392 (MH⁺, 5%), 205 (29%), 176 (46%), 130 (100%).

5-фтор-3-[1-(6-нітро-1-інданілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, 6g.

Температура плавлення вище 300°C. ¹H NMR (COCl₃): d (1,75-1,95 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,45-2,65 (m, 2H), 2,75 (tt, 1H), 2,85-3,15 (m, 4H), 3,45 (p, 1H), 6,95 (dt, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,95 (широкий s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H). MS m/z (%): 394 (MH⁺, 58%), 259 (95%), 176 (58%), 130 (57%), 98 (51%), 84 (100%).

3-[1-(6-хлор-1-інданілметил)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-5-фтор-1Н-індол, полуфумарат, 6h.

Отриманий зі сполуки 3e. Температура плавлення 211-213°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,75-1,85 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 3H), 2,75-2,90 (m, 5H), 3,25 (широкий s, 2H), 3,45 (p, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 11,25 (s, 1H). MS m/z (%): 381 (M⁺, 5%), 167 (32%), 165 (100%), 130(53%).

3-[1-(6-хлор-1-інданілметил)-піперидин-4-іл]-5-фтор-1Н-індол, фумарат, 6i.

Температура плавлення 214-216°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,75-1,85 (m, 3H), 2,00 (d, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,40 (t, 2H), 2,60 (t, 1H), 2,75-2,90 (m, 4H), 3,20 (широкий t, 2H), 3,45 (p, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS m/z (%): 383 (M⁺, 16%), 248 (19%), 167(31%), 165(100%).

Приклад 7

6-хлор-3-[1-[2-(індан-1-іл)метилкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 7a.

Розчин індан-1-оцтової кислоти (A. G. Anderson et al., 1989, J. Org. Chem., 38(8), 1439-1444) (7,0г, 39,7ммоль), DMF (3мл) і SOCl₂ (17,5г, 147ммоль) в CH₂Cl₂ (250мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш випарили і повторно випарили з толуолу з метою отримання відповідного кислого хлориду. До розчину 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (європейський патент № 465398-A1) (9,2г, 39,7ммоль) і TEA (10мл) в THF (120мл)

додавали по краплям протягом 20 хвилин розчин кислого хлориду в THF (120мл). Суміш перемішували протягом 1,5 годин і випарили. Воду (50мл) додали до залишку і суміш екстрагували в CH₂Cl₂ (2x150мл). Після промивання в воді (20мл) і соляному розчині (20мл) комбіновані органічні фази висушили за допомогою MgSO₄ і випарили. Продукт очистили за допомогою хроматографії на колонках (ЕЮАстептан=1:1) з отриманням сполуки із заголовку 7a (7,8 г, 50%): ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,55-1,72 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 3H), 2,69-2,95 (m, 4H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,61-3,81 (m, 2H), 4,18 (широкий s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,17-7,31 (t, 2H), 7,42 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 11,31 (широкий s, 1 H).

Приклад 8

6-хлор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 8a

До суспензії LiAlH₄ (2,3г, 60,0ммоль) в THF (150мл) додавали по краплям протягом 20 хвилин розчин 6-хлор-3-[1-[2-(індан-1-іл)метилкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індола, 7a (7,8г, 20,0ммоль) в THF (150мл). Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 1,5 годин і після цього охолодили до 10-15°C. Після додавання по краплям води (3мл), водного розчину (15%) NaOH (3мл) і води (12мл) розчин відфільтрували і випарили до майже повного висихання. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ і після висушування з MgSO₄ розчин випарили з отриманням сполуки із заголовку 8a (5,7 г, 77%). Температура плавлення 181-183°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,45-1,70 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,60-2,95 (t, 4H), 3,00-3,20 (m, 3H), 6,10-6,15 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H), MS m/z (%): 377 (M⁺, 38%), 131 (100%).

Наступні сполуки були отримані аналогічно способам, описаним вище в прикладах 7 і 8:

5-фтор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 8b.

Температура плавлення 172-176°C. ¹H NMR (COCl₃): d 1,70-1,80 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,15-7,30 (m, 6H), 7,50 (d, 1H), 8,15 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 361 (M⁺, 67%), 174 (74%), 131 (100%).

Шляхом гідрогенування сполуки 8b при 3атм. в оцтовій кислоті з використанням PtO₂ в якості каталізатора в апараті Парра був отриманий 5-фтор-3-[1-[2-(індан-1-іл)етил]-піперидин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 8с. Температура плавлення 107-115°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,55-1,85 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10 (широкий d, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 6H), 3,55 (широкий s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H) 7,25 (d, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 11,00 (s, 1H). MS m/z (%): 363 (M⁺, 9%), 117 (10%), 98 (100%).

5-фтор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 8d.

Температура плавлення 172-176°C. ¹H NMR (COCl₃): d 1,40-1,70 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,60 (широкий s, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,25 (широкий s, 2H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 6H), 7,50 (d, 1H), 8,10 (s, 1H). MS m/z (%): 389 (M⁺, 9%), 202 (100%), 171 (44%), 129 (73%).

Шляхом гідрогенування сполуки 8d при 3 атм. в оцтової кислоті з використанням PtO₂ в якості каталізатора в апараті Парра був отриманий 5-фтор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-піперидин-4-іл]-1Н-індол, 8е.

Температура плавлення 83-86°C. ¹H NMR (CDCl₃): d 1,25-1,90 (m, 9H), 1,95-2,10 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 6H), 8,15 (s, 1H). MS m/z (%): 391 (M⁺, 61%), 256 (78%), 98 (100%).

6-хлор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-піперидин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 8f.

Температура плавлення 206-208°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,40-1,50 (m, 3H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 4H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 6H), 3,55 (широкий d, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 407 (M⁺, 69%), 256 (100%), 117 (39%), 98 (51%).

6-хлор-3-[1-[3-(індан-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 8g.

Температура плавлення 198-200°C. ¹H NMR (CDCl₃-d): d 1,40-1,55 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,75-1,95 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 6H), 7,30 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 391 (M⁺, 5%), 157 (100%), 129 (76%), 188 (56%).

6-хлор-3-[1-[4-(індан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 8h.

Температура плавлення 191-192°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,40-1,50 (m, 3H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 2,20-2,25 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 3H), 2,30-2,90 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,35 (широкий s, 2H), 3,80 (широкий s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,80 (d,

1Н). MS m/z (%): 405 (MН⁺, 6%), 202 (100%), 129 (54%), 171 (36%).

Синтез 3-(індан-1-іл)пропаноєвої кислота і 4-(індан-1-іл)бутаноєвої кислоти був описаний A. Mukhopadhyay et al., 1985, J. Indian. Chem. Soc, 62 (9), 690-692.

Приклад 9

Індан-2-карбонова кислота, 9а

(проміжна сполука)

Розчин индан-2,2-дикарбонової кислоти (17г) (Baeyer & Perkin, 1884, Бег., 17, 122) в NMP (200мл) нагрівали до 150°C протягом 1 години. Після охолодження до 20°C розчин перелили в воду (300мл) і додали концентровану соляну кислоту до досягнення рН=1,0. Традиційний спосіб отримання ефіру дозволив отримати продукт із заголовку (4,7г). Температура плавлення 132-133°C (від ефіру).

Приклад 10

6-хлор-3-[1-[(індан-2-іл)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10а

До розчину сполуки 9а (2,1г) в дихлорометані (200мл) додали тіонілхлорид (1,4мл) і DMF (2мл). Після кип'ятіння у колбі зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин суміш концентрували в вакуумі і розчинили в DMF (50мл). Розчин додавали по краплям до охолодженого на льоду розчину 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (публікація європейського патенту №465398-А1) (3,0г) в DMF (200мл) і триетиламіні (9мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і після цього перелили в насичений розчин повареної солі (500мл). Традиційна обробка етилацетатом призвела до отримання продукту із заголовку (4,7г), який виявився достатньо очищеним для використання в подальших реакціях.

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

3-[1-[(індан-2-іл)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10b. Отримано із сполуки 9а і 3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

7-хлор-3-[1-[(індан-2-іл)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10с. Отримані із сполуки 9а і 7-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

6,7-дихлор-3-[1-[(індан-2-іл)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10d. Отримано із сполуки 9а і 6,7-дихлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

3-[1-[(індан-2-іл)карбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-5,6-метилендіокси-1Н-індол, 10е. Отримано із сполуки 9а і 5,6-метилендіокси-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

5-[4-[(індан-2-іл)карбоніл]піперазин-1-іл]-1Н-індол, 10f. Отримано із сполуки 9а і 5-(піперазиніл)-1Н-індолу.

6-хлор-3-[1-[2-(індан-2-іл)метилкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10g. Отримано із 2-(індан-2-іл)оцтової кислоти і 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

6-хлор-3-[1-[3-(індан-2-іл)етилкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10h. Отримано із 3-(індан-2-іл)пропіонової кислоти і 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

6-хлор-3-[1-[4-(індан-2-іл)пропілкарбоніл]-1,2,3,6-тетрагідропірид-4-іл]-1Н-індол, 10i. Отримано із 4-(індан-2-іл)масляної кислоти і 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу.

Приклад 11

6-хлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 11а. Розчин сполуки 10а (3,2г) в THF (100мл) додали до охолодженої суспензії LiAlH₄ (0,9г) в THF (150мл) при 5°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після цього суміш охолодили на льоду і після додавання по краплям води (1,5мл), 15% NaOH (1мл) і води (3,5мл) відфільтрували і випарили у вакуумі. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ і обробили стандартним способом з отриманням жовтих кристалів (3,2г): вихід готового продукту після рекристалізації склав 1,1 г. Температура плавлення 161-163°C. Оксалат із заголовку кристалізували з ацетону. Вихід склав 0,45 г, температура плавлення 203-205°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,65-2,80 (m, 5H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,95-3,30 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,45 (s, 1H). MS m/z (%): 363 (MН⁺, 100%), 245 (17%), 230(20%).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

3-[1-(індан-2-іл)метил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 11b. Отримано із сполуки 10b. Температура плавлення 156-157°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,40 (d, 2H), 2,45-2,85 (m, 7H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,15 (d, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,95-7,25 (m, 6H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 329 (MН⁺, 84%), 160 (87%), 131 (100%).

7-хлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 11с.

Отримано із сполуки 10с. Температура плавлення 135-136°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,70-3,05 (m, 5H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,75 (s, 1H). MS m/z (%): 365, 363 (MН⁺, 46%, 81%), 160 (100%), 131 (53%), 93 (81%).

6,7-дихлор-3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 11d. Отримано із сполуки 10d. Температура плавлення 151-152°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 2,45-2,65 (m, 4H), 2,65-2,90 (m, 5H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,05-7,30 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,35 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 399, 397 (MН⁺, 33%, 53%), 160 (100%), 131 (24%).

3-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-5,6-метилендіокси-1Н-індол, 11е. Отримано із сполуки 10е. Температура плавлення 192-193°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,40 (d, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,55-2,80 (m, 5H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 11,90 (s, 1H). MS m/z (%): 373 (MН⁺, 100%), 160 (100%), 131 (73%), 114 (80%).

5-[4-(індан-2-іл)метилпіперазин-1-іл]-1Н-індол, дигідрохлорид, 11f. Отримано із сполуки 10f. Температура плавлення 263-265°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,80-2,90 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,45-3,95 (m, 8H), 6,45 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 7,35-7,65 (m, 3H), 11,25 (s, 1H). MS m/z (%): 332 (MН⁺, 31%), 159 (100%), 131 (72%).

6-хлор-3-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 11g. Отримано із сполуки 10g. Температура плавлення 217-218°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,70 (qui, 2H), 2,35-2,70 (m, 9H), 2,90-3,20 (m, 4H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95-7,25 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 379, 377

(МН+, 7%, 16%), 174 (93%), 143 (100%).

6-хлор-3-[1-[3-(індан-2-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 11h. Отримано із сполуки 10h. Температура плавлення 176-177°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,40-1,70 (m, 4H), 2,30-2,70 (m, 9H), 2,90-3,15 (m, 4H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95-7,25 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 391 (МН+, 6%), 188 (100%), 129 (47%).

6-хлор-3-[1-[4-(індан-2-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 11i. Отримано із сполуки 10i. Температура плавлення 211-214°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,30-1,65 (m, 6H), 2,25-2,70 (m, 9H), 2,90-3,15 (m, 4H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95-7,25 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 407, 405 (МН+, 4%, 10%), 202 (100%), 129 (93%).

З використанням 40a в якості вихідної сполуки були отримані наступні сполуки на основі способів, описаних в прикладах 10 і 11:

6-хлор-3-[1-[(4-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]піперидин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 11j. Температура плавлення 119-126°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,26 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,95-2,20 (m, 4H), 2,60 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,91 (qui, 1H), 3,00-3,20 (m, 5H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,57 (h, 1H), 6,77 (t, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,66 (d, 1H). MS m/z (%): 423 (МН+, 59%), 249 (21%), 147 (20%), 98 (100%).

5-фтор-3-[1-[(4-(2-пропіл)оксиіндан-2-іл)метил]піперид-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 11k. Температура плавлення 181-189°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,26 (d, 3H), 2,61 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,92 (h, 1H), 3,00-3,20 (m, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,57 (h, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,99 (dt, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H). MS m/z (%): 405 (МН+, 7%), 231 (4%), 147 (5%), 98 (9%), 44 (100%).

З використанням 40b в якості вихідної сполуки було отримано наступну сполуку на підставі способів, описаних в прикладах 10 та 11:

6-хлор-3-[1-[(5-(6-диметоксіндан-2-іл)метил]піперид-4-іл]-1Н-індол, 11l. Температура плавлення 68-79°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): d 1,68 (dq, 2H), 1,91 (ddd, 2H), 2,06 (dt, 2H), 2,31 (d, 2H), 2,58 (dd, 2H), 2,65-2,77 (m, 2H), 2,91 (dd, 1H), 3,70 (s, 6H), 6,80 (s, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 10,91 (s, 1H). MS m/z (%): 425 (МН+, 7%), 249 (11%), 191 (16%), 98 (100%).

Приклад 12

4-метил-1-інданон-3-карбонова кислота, 12a
(проміжна сполука)

До суміші о-толуальдегіду (500г), етилцаноацетату (445г) і етанолу (500мл) додали піперидин (16мл). Після азеотропної перегонки (200мл) ще додали етанол (200мл), а суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолодили до 40°C і додали розчин NaCN (225г) у воді (300мл) через 20 хвилин. Після цього суміш перемішували протягом 1 години і залишили на 16 годин при кімнатній температурі. Концентровану HCl (5л) поволі додавали і після цього відганяли воду і етанол до досягнення температури 100°C. Після цього суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш відфільтрували, а кристали промили водою. Кристали розчинили в 4 М NaOH (3л) і відфільтрували. Після цього знизили рН до 1,0 додаванням концентрованої соляної кислоти і кристали відфільтрували і висушили, внаслідок чого одержали 610г речовини, яку розчинили в тіонілхлориді (2л). Додали DMF (10мл) і розчин кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин і випарили у вакуумі. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ (1,2л) і додавали протягом 1 години до охолодженої суміші AlCl₃ (600г) в CH₂Cl₂ (4л) при 0-5°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і після цього перелили на лід/воду (5л) з концентрованою соляною кислотою (500мл). При стандартній обробці одержали сирю сполуку (605г), яку очистили за допомогою хроматографії на колонках з силікагелем з елюванням CH₂Cl₂-ефіром-оцтовою кислотою (50:50:2) з отриманням 236г сполуки із заголовку.

Приклад 13

7-метил-індан-1-карбонова кислота, 13a
(проміжна сполука)

До розчину сполуки 12a (100г) в трифторооцтовій кислоті додали триетилсилан (141г). Суміш перемішували протягом 72 годин при кімнатній температурі і після цього випарили у вакуумі: залишок розчинили в етилацетаті і екстрагували розбавленим розчином NaOH. Водну фазу промили етилацетатом і після цього підкислили концентрованою соляною кислотою. Стандартна обробка етилацетатом дозволила отримати 80,4г сирого продукту. Очистку проводили на силікагелі з елюванням етилацетатом, гептаном і оцтовою кислотою з отриманням 76,6г сполуки із заголовку.

Приклад 14 3,6,7,8-тетрагідроциклопент[е]індол-8-карбонова кислота, 14a
(проміжна сполука)

Розчин сполуки 13a (61,2г) в CH₂Cl₂ (100мл) додавали при перемішуванні протягом 20 хвилин при -50°C до суміші концентрованої азотної кислоти (150мл) і CH₂Cl₂ (40мл). Після перемішування при -52°C протягом 30 хвилин суміш переливали на лід і насичений розчин NaCl. Стандартна обробка етилацетатом дозволила отримати 58,2г сирової речовини, що очистили на силікагелі з елюванням гептаном і етилацетатом (2:1) з отриманням 45,6г речовини, що містить 32% 5-нітропохідного поряд з іншими нітрокомпонентами. Цю речовину розчинили в DMF (200мл) і нагріли до 88°C. Додали Трис-(диметиламіно)метан (34,5г) і температуру підвищили до 123°C, а суміш перемішували протягом 2 годин. Суміш охолодили до 27°C і додавали розчин семікарбазиду, HCl (19г) у воді (200мл) протягом 8 хвилин. Після цього суміш перемішували протягом 70 хвилин при кімнатній температурі. Додали етанол (500мл) і після цього порціями додали порошок заліза (30г) і оцтову кислоту (120мл) при 50°C. Після дефлегмації протягом 45 хвилин суміш відфільтрували і концентрували до 500мл у вакуумі. Додали воду і суміш обробили етилацетатом. Залишок очистили на силікагелі з елюванням етилацетатом з отриманням 5,7г речовини із заголовку. Температура плавлення 166-167°C.

Приклад 15

8-[4-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-ілкарбоніл]-3,6,7,8-тетрагідроциклопент[е]індол, 15a

Розчин сполуки 14a (1,4г), 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (1,6г), дициклогексилкарбодііміду (1,9г) і 4-диметиламінопіридину (0,1г) в THF (100мл) перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Суміш відфільтрували і випарили у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом і гептаном (3:2) з отриманням 1,1г речовини із заголовку у вигляді аморфного порошку.

Приклад 16

8-[4-(6-хлор-1Н-індол-3-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин-1-ілметил]-3,6,7,8-тетрагідроциклопент[е]індол, оксалат, 16a

Речовина із заголовку була отримана із сполуки 15a (1,05г), як це була описано в прикладі 3. Вихід склав 0,59 г, температура плавлення 155-157°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,10-2,40 (m, 2H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,95-3,25 (m, 2H), 3,35-3,65 (m, 3H), 3,85-4,10 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,15 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS m/z (%): 402 (M⁺, 6%), 170 (96%), 156 (100%).

Приклад 17

Хлорид 4-нітроіндан-2-карбонової кислоти, 17a
(проміжна сполука)

Суміш 3-нітро-о-кислену (100г), N-бромсукциніміду і дибензоїлпероксиду (2г) нагрівали до дефлегмації протягом 14 годин. Суміш відфільтрували і випарили у вакуумі з отриманням маслянистої рідини (202г), яку очистили на силікагелі з елююванням гептаном і ефіром (10:1) з отриманням 86,4г бром-похідної речовини, яку розчинили в NMP (850мл) і додали до суміші діетилмалонату (38г) і 30% натрійметанолату в метанолі (105мл) в NMP (1л) при 53-60°C. Після 30-хвилинного перемішування при 60°C суміш охолодили, перелили в холодну воду і обробили сумішшю ефіру і етилацетату. Залишок очистили на силікагелі з елююванням толуолом і етилацетатом (6:1). Отриману речовину (25,1г) розчинили в етанолі (250мл) і THF (50мл). Додали КОН (27г) у воді (150мл) і отриману суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували in vacuo до 100мл і після цього відфільтрували через активоване вугілля. Фільтрат підкислили концентрованою соляною кислотою і обробили сумішшю ефіру і етилацетату. Залишок (16,46г) розчинили в NMP (150мл) і нагрівали до 145°C протягом 10 хвилин. Розчин охолодили до кімнатної температури і перелили в насичений розчин NaCl. Після стандартної обробки ефіром і етилацетатом одержали 10,7г твердої речовини, 6,0г якої розчинили в CH₂Cl₂ (100мл) і DMF (1мл). Додали тіонілхлорид (8,4мл) і розчин кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Випарювання у вакуумі призвело до отримання напівкристалічної сполуки із заголовку (8,4г).

Хлорид 5-нітроіндан-2-карбонової кислоти, 17b

Розчин індан-2-карбонової кислоти 9a (18,8г) в ефірі (250мл) додали до концентрованої сірчаної кислоти (300мл) при температурі 3-13°C. До цієї суміші додали розчин концентрованої азотної кислоти (4,4мл) і концентрованої сірчаної кислоти (100мл) при температурі -1°C. Суміш перемішували при 2-8°C протягом 1 години, перелили на лід і водну фазу екстрагували ефіром. Комбіновані органічні екстракти промили соляним розчином, висушили (за допомогою MgSO₄) і випарили до сухості у вакуумі. Залишок кристалізували з ефіру з отриманням 5-нітроіндан-2-карбонової кислоти (6,0г). Тверду речовину розчинили в CH₂Cl₂ (100мл) і DMF (1мл). Додали тіонілхлорид (8,4мл) і розчин кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Після випарювання у вакуумі отримали 8,6г сполуки із заголовку.

Приклад 18

6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіноіндан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 18a

До розчину 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (6,4г) в DMF (250мл) і триетиламіні (14г) додавали розчин сполуки 17a (8,4г) в DMF (50мл) протягом 25 хвилин при 3-5°C. Після цього суміш перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі і після цього перелили у воду. Осад відфільтрували, промили водою і висушили з отриманням 9,11г твердої речовини, яку внесли в 30% етанол (450мл) в умовах дефлегмації. Порошок заліза (9г) і концентровану соляну кислоту (1,8мл) додавали порціями протягом 15 хвилин і суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом ще однієї години. Суміш концентрували у вакуумі і додали лід і концентрований гідроксид амонію. Стандартна обробка етилацетатом дозволила отримати 4,67г речовини, яку обробили LiAlH₄ так, як це було описано в прикладі 11, з отриманням 3,2г твердої речовини, 2г якої розчинили в THF (50мл) і триетиламіні (3,5мл). До охолодженого на льоду розчину додали розчин ацетилхлориду (0,43г) в THF (15мл) при 1-4°C. Після нагрівання до кімнатної температури суміш відфільтрували і випарили у вакуумі, а залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-етанолом-триетиламіном (100:4:4) з отриманням 1,51г речовини, із якої сполуку із заголовку кристалізували 2-пропанолом у вигляді оксалату. Вихід склав 1,29г, температура плавлення 143-144°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 2,00 (s, 3H), 2,55-3,00 (m, 5H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,25 (широкий s, 2H), 3,70 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 11,45 (s, 1H). MS m/z (%): 420 (M⁺, 11%), 217 (87%), 174 (100%).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

6-хлор-3-[1-(4-ацетиламіноіндан-2-іл)метилпіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 18b^b. Отриманий з 6-хлор-3-(піридин-4-іл)-1Н-індолу і сполуки 17a. Температура плавлення 153-155°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,80-2,10 (m, 7H), 2,55-3,15 (m, 10H), 3,40 (широкий d, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z (%): 422 (M⁺, 100%), 249 (2%), 98 (16%).

Підхожі w-(6-ацетиламіно-1-інданіл)-алканоеві кислоти були перетворені у відповідні хлориди так, як це було описано в прикладі 17, з наступною реакцією з 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолом згідно з прикладом 18 з отриманням наступних сполук:

6-хлор-3-[1-[2-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 18c. Температура плавлення 153-155°C. ¹H NMR (DMCO-d₆): δ 1,60-1,90 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,10-2,35 (m, 2H), 2,65-2,90 (m, 4H), 3,05-3,30 (m, 3H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,90 (широкий s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,90 (широкий s, 1H), 11,50 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 434 (M⁺, 3%), 188 (100%), 231 (14%), 174 (12%).

6-хлор-3-[1-[3-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 18d. Температура плавлення 110-115°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,35-1,50 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,80 (широкий s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,20-2,39 (m, 1H), 2,65-2,90 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,90 (широкий s, 2H) 3,80 (широкий s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,80 (широкий s, 1H), 11,50 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 448 (MH⁺, 5%), 245 (100%), 214 (35%), 246 (16%).

6-хлор-3-[1-[4-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 18e. Температура плавлення 125-128°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,25-1,50 (m, 3H), 1,50-1,90 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 4H), 2,90-3,15 (m, 3H), 3,40 (широкий s, 2H), 3,80 (широкий s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,85 (широкий s, 1H), 11,50 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 462 (MH⁺, 4%), 259 (100%), 186(43%), 228(17%).

2-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)оцтова кислота, 3-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)пропаноевая кислота і 4-(6-ацетиламіноіндан-1-іл)бутаноевая кислота були отримані з 6-нітро-1-інданкарбонової кислоти за допомогою класичного подовження ланцюжка з використанням KCN або діетилмалонату. Така методологія описана для аналогічної серії інданів у R. Gruber et al., Tetrahedron, 1974, 30, 3605-3610. Алан був використаний для відновлення проміжних карбонових кислот.

3-[1-(5-ацетиламіноіндан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, оксалат, 18f. Отримано із сполуки 17b. Температура плавлення 201-203°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 2,00 (s, 3H), 2,55-3,20 (m, 11H), 3,55 (широкий s, 2H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (широкий s, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 420 (MH⁺, 5%), 217 (12%), 174 (100%).

3-[1-(5-ацетиламіноіндан-2-іл)метилпіперидин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, полуфумарат, 18d. Отриманий з сполуки 17b. Температура плавлення 151-152°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆): δ 1,65-2,05 (m, 7H), 2,30 (t, 2H), 2,45-2,90 (m, 6H), 2,90-3,20 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 9,80 (s, 1H), 10,95 (широкий s, 1H). MS m/z (o/o): 424, 422 (MH⁺, 19%, 54%), 249 (13%), 98 (100%).

Приклад 19

1-ацетил-2,3-дигідро-3-[2-(метансульфоніл)етил]-1Н-індол, 19a
(проміжна сполука)

До розчину індол-3-оцтової кислоти (100г) в метанолі (1л) додали ефір, насичений HCl (200мл), розчин залишили при кімнатній температурі на 3 години. Розчин випарили у вакуумі і залишок розчинили в THF (1,2л) і поволі додавали разом з охолодженням до перемішаної суспензії LiAlH₄ (28,6г) в THF (1л). Після 2-годинного перемішування при кімнатній температурі суміш охолодили в льодяній бані і додали воду (57мл), 15% NaOH (29мл) і воду (143мл). Суміш відфільтрували і випарили у вакуумі і залишок (84,9г) розчинили в діоксані (1,5л). Додали комплекс борантриметиламіну (200г) і в суміш, що перемішували, додавали концентровану соляну кислоту (150мл) протягом 1 години. Суміш нагрівали до 40°C протягом 30 хвилин і після цього кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин. Після цього додали 6 М соляну кислоту (460мл) і кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок перелили на лід. Розчин промили ефіром і підвищили основність за допомогою концентрованої NaOH і після цього екстрагували ефіром. Органічну фазу висушили за допомогою сульфату магнію і випарили у вакуумі. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ (680мл) і триетиламіні (68мл). Ацетилхлорид (36мл) додавали при 5°C протягом 1 години. Після додаткового перемішування протягом 1 години при кімнатній температурі суміш промили розбавленою соляною кислотою і розчином NaHCO₃. Після висушування з MgSO₄ і випарювання у вакуумі залишок розчинили в метанолі (500мл) і додали 30% Na-метанолат (10мл). Суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі, після цього випарили у вакуумі, розчинили в CH₂Cl₂ і промили насиченим розчином NaCl з наступним висушуванням з MgSO₄ і випарюванням у вакуумі. Залишок (75,4г) розчинили в CH₂Cl₂ (1л) і триетиламіні (100мл). Водночас з охолодженням додавали розчин метансульфонатхлориду (27мл) в CH₂Cl₂ (175мл) при 10°C. Після 30-хвилинного перемішування при 0°C протягом 1 години при кімнатній температурі суміш випарили у вакуумі і очистили на силікагелі з елюванням етилацетатом з отриманням речовини із заголовку у вигляді маслянистої рідини (74г).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

1-форміл-2,3-дигідро-3-[2-(метансульфоніл)етил]-1Н-індол, 19b. Формілування було здійснено в суміші з мурашиною кислотою і ангідридом оцтової кислоти. Сполука має вигляд маслянистої рідини.

1-ацетил-5-бром-2,3-дигідро-3-[2-(метансульфоніл)етил]-1Н-індол, 19c. Бромовання було здійснено шляхом обробки сполуки 19a бромом в суміші з оцтовою кислотою і дихлорометаном. Сполука має вигляд маслянистої рідини.

1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-3-[2-(метансульфоніл)етил]-1Н-індол, 19d. Трет-бутоксикарбонілування було здійснено з використанням ди-трет-бутилдикарбонату. Сполука має вигляд маслянистої рідини.

1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-3-[4-(метансульфоніл)бутан-1-іл]-1Н-індол, 19e. Отримано з 4-(1Н-індол-3-іл)масляної кислоти.

1-ацетил-5-фтор-2,3-дигідро-3-(2-брометил)-1Н-індол, 19f

5-фторіндол (15,0 г, 135,2 ммоль) розчинили в сухому Et₂O (450мл) і охолодили до 0°C з наступним додаванням протягом 15 хвилин розчину оксалілхлориду в сухому Et₂O (50мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C і протягом 3 годин при кімнатній температурі. Кристали зібрали за допомогою фільтрування і промили з Et₂O з отриманням 19,5г твердої речовини, яку розчинили в EtOH (140мл) і охолодили до 0°C з наступним додаванням по краплям триетиламіну (9,6г). Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Кристали зібрали за допомогою фільтрування і промили водою і Et₂O з отриманням 18,0г твердої речовини, яку після висушування у вакуумній печі розчинили в сухому THF (150мл) і додавали по краплям в охолоджену до 5-15°C суспензію LiAlH₄ (16,1г) в сухому THF (350мл). Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин і охолодили до 10°C. Після додавання по краплям води (16мл), водного (15%) NaOH (16мл) і води (80мл) розчин відфільтрували і випарили до майже повного висушування. Залишок розчинили в EtOAc і висушили за допомогою MgSO₄. Випарювання розчинника дозволило отримати 2-(5-фторіндол-3-іл)етанол (15,2г) у вигляді

маслянистої рідини, яку обробили так, як це описано в прикладі 19 з наступним відновленням борантриметиламіном і подальшим ацилюванням з отриманням мезилату сполуки із заголовку, яку кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин в ацетоні (200мл) з бромідом літію (8,0г). Суміш охолодили, відфільтрували, випарили і очистили за допомогою хроматографії на колонках з використанням EtOAc-гептану (1:2) в якості елюенту з отриманням речовини із заголовку (9,0г).

1-ацетил-5-метил-2,3-дигідро-3-(2-брометил)-1H-індол, 19d. Отримали тим же способом, що і сполуку 19f. Приклад 20

3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, 20a

Суміш 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу (1,6г), сполуки 19a (2,0г), K₂CO₃ (4,0г) і метилізобутилкетону (20мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш відфільтрували, випарили у вакуумі і залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-метанолом-триетиламіном (90:5:5). Кристалізація з етанолу дозволила отримати речовину із заголовку (0,3г). Температура плавлення 172-174°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,75-1,95 (m, 1H), 2,05-2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,25 (широкий s, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). MS m/z (%): 420 (M⁺, 7%), 174 (100%), 144 (55%).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]піперидин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, 20b. Отримано із сполуки 19a і 6-хлор-3-(піперидин-4-іл)-1H-індолу (публікація європейського патенту №465398-A1). Температура плавлення 188-190°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,70-1,90 (m, 3H), 1,95-2,20 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 2H), 2,80 (t, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (ddd, 1H), 7,25 (dt, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,25 (d, 1H). MS m/z (%): 422 (M⁺, 100%), 249 (15%), 146 (19%).

6-хлор-3-[1-[2-(1-форміл-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1H-індол, 20c. Отримано із сполуки 19b і 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 183-185°C (з ацетону). ¹H NMR (DMCO-d₆, спектр вказує на наявність шарнірного обертання, що може бути усунено шляхом нагрівання вище 100°C): δ 1,60-1,80 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,35-2,55 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,65 (dd, 0,76H), 3,90 (dd, 0,24H), 4,10 (t, 0,76H), 4,30 (t, 0,24H), 6,15 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,80 (d, 0,76H), 7,90 (d, 0,24H), 8,50 (s, 0,24H), 9,05 (s, 0,76H), 11,20 (s, 1H). MS m/z (%): 406 (M⁺, 100%), 377 (5%), 244 (15%).

6-хлор-3-[1-[2-(1-форміл-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]піперидин-4-іл]-1H-індол, оксалат, 20d. Отримано із сполуки 19b і 6-хлор-3-(піперидин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 143-145°C. ¹H NMR (DMCO-d₆, спектр вказує на шарнірне обертання) δ 1,75-2,30 (m, 6H), 2,65-3,10 (m, 5H), 3,30-3,55 (m, 3H), 3,65 (dd, 0,8H), 3,90 (dd, 0,2H), 4,10 (t, 0,8H), 4,25 (t, 0,2H), 6,95 (dd, 1H), 7,00-7,40 (m, 5H), 7,45 (d, 0,8H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (d, 0,2H), 8,50 (s, 0,2H), 9,05 (s, 0,8H), 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 410, 408 (M⁺, 9%, 25%), 146 (11%), 98 (100%).

3-[1-[2-(1-ацетил-5-бром-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, оксалат, 20e. Отримано із сполуки 19c і 6-хлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 157-159°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,80-2,00 (m, 1H), 2,10-2,40 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (широкий s, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,20 (широкий s, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,65 (широкий s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,45 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 502, 500, 498 (M⁺, 8%, 27%, 22%), 297 (95%), 295 (100%).

3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-7-хлор-1H-індол, оксалат, 20f. Отримано із сполуки 19a і 7-хлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 171-173°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,90-2,00 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,80 (широкий s, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,40 (широкий s, 2H), 3,50 (t, 1H), 3,80-3,95 (m, 3H), 4,25 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 6,95-7,15 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,65 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 422, 420 (M⁺, 3%, 7%), 174 (100%), 144 (43%).

3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6,7-дихлор-1H-індол, оксалат 20d. Отримано із сполуки 19a і 6,7-дихлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 115-117°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,90-2,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,80 (широкий s, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,40 (широкий s, 2H), 3,50 (широкий s, 1H), 3,80-3,95 (m, 3H), 4,25 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,90 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 456, 454 (M⁺, 4%, 6%), 217 (36%), 174 (100%), 144 (36%).

3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-5,6-метилендіокси-1H-індол, оксалат, 20h. Отримано із сполуки 19a і 5,6-метилендіокси-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 182-183°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,90-2,00 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,75 (широкий s, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,40 (широкий s, 2H), 3,50 (широкий s, 1H), 3,80-3,90 (m, 3H), 4,20 (t, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,05 (широкий s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,05 (d, 1H), 11,15 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 430 (M⁺, 6%), 217 (26%), 174 (100%), 144 (62%).

3-[1-[2-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, оксалат, 20i. Отримано із сполуки 19d і 6-хлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 132-135°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,55 (s, 9H), 1,90-2,00 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,80 (широкий s, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,40 (широкий s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 3,85 (широкий s, 2H), 4,10 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,60-7,80 (широкий s, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,60 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 478 (M⁺, 10%), 219 (100%), 144 (27%).

5-[4-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]піперазин-1-іл]-1H-індол, гідрохлорид, 20j.

Отримано із сполуки 19a і 5-піперазиніл-1H-індолу. Температура плавлення 241-243°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,95-2,15 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,25-2,35 (m, 1H), 3,15-3,50 (m, 6H), 3,55 (широкий s, 1H), 3,70 (d, 4H), 3,90 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 8,05 (d, 1H), 11,10 (s, 1H). MS m/z (%): 389 (M⁺, 71%), 159 (71%), 118 (100%).

3-[1-[3-(1-ацетил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)пропіл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, оксалат, 20k. Отримано із сполуки 22a. Температура плавлення 112-115°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,45-1,60 (m,

1H), 1,70-1,90 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (широкий s, 2H), 3,15 (широкий s, 2H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,70-3,90 (m, 3H), 4,25 (t, 1H), 6,15 (широкий s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,60 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 436, 434 (MH+, 2%, 5%), 231 (100%), 189 (36%), 158 (70%).

3-[1-[2-(1-ацетил-5-фтор-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, 20l. Отримано із сполуки 19f і 6-хлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 183-185°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,65-1,75 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 2H), 3,05-3,25 (dd, 2H), 3,45 (широкий s, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 11,20 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 438 (MH+, 7%), 162 (100%), 192 (63%), 235 (58%).

3-[1-[2-(1-ацетил-5-метил-2,3-дигідро-1H-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1H-індол, 20т. Отримано із сполуки 19g і 6-хлор-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1H-індолу. Температура плавлення 179-181°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,60-1,70 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,65 (широкий s, 2H), 3,05-3,20 (dd, 2H), 3,40 (широкий s, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 434 (MH+, 3%), 188 (100%), 158 (31%), 231 (21%).

Приклад 21

6-хлор-3-[1-(індан-2-ілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, оксалат, 21a

До розчину сполуки 11a (0,51г) в етанолі (40мл) і оцтовій кислоті (10мл) додали оксид платини (0,12г). Суміш струшували протягом 4,5 годин при тиску водню в 3 атм. Після цього суміш відфільтрували і випарили у вакуумі. Залишок розчинили в CH₂Cl₂ і органічну фазу струшували з розбавленим гідроксидом амонію і після цього обробили стандартним способом з отриманням 0,46г сирової речовини, з якої сполуку із заголовку кристалізували у вигляді солі щавлевої кислоти з ацетону. Вихід склав 0,36 г, температура плавлення 229-230°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,85-2,10 (m, 4H), 2,65-3,15 (m, 10H), 3,50 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 11,05 (s, 1H). MS m/z (%): 365 (MH+, 100%), 249 (17%), 131 (20%).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

3-[1-(індан-2-ілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, 21b. Отримано із сполуки 11b. Температура плавлення 146-147°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,85 (q, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,65-2,90 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 6H), 7,35 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 331 (MH+, 11%), 131 (11%), 98 (100%).

7-хлор-3-[1-(індан-2-ілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, оксалат, 21c. Отримано із сполуки 11c. Температура плавлення 218-219°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 2,00-2,25 (m, 4H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,85-3,35 (m, 8H), 3,55 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10-7,30 (m, 6H), 7,65 (d, 1H), 11,30 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 367, 365 (MH+, 9%, 25%), 131 (14%), 98 (100%).

6,7-дихлор-3-[1-(індан-2-ілметил)піперидин-4-іл]-1H-індол, 21 d. Отримано із сполуки 11d. Температура плавлення 141-142°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,75-1,90 (m, 2H), 2,00 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,45 (d, 2H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,00-3,15 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 8,20 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 401, 399 (MH+, 17%, 26%), 131 (19%), 98 (100%).

3-[1-(індан-2-ілметил)піперидин-4-іл]-5,6-метилендіокси-1H-індол, 21e. Отримано із сполуки 11e. Температура плавлення 187-188°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,55-1,70 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 2,05 (t, 2H), 2,30 (d, 2H), 2,60-2,75 (m, 4H), 2,85-3,05 (m, 4H), 5,90 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 10,55 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 375 (MH+, 10%), 131 (9%), 98(100%).

6-хлор-3-[1-[2-(індан-2-іл)етил]піперидин-4-іл]-1H-індол, 21f. Отримано із сполуки 11g. Температура плавлення 155-156°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,60-1,75 (m, 4H), 1,90 (d, 2H), 2,05 (t, 2H), 2,35-2,45 (m, 3H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,70 (t, 1H), 2,90-3,05 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 10,90 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 381, 379 (MH+, 33%, 89%), 228 (45%), 145(44%), 98(100%).

6-хлор-3-[1-[3-(індан-2-іл)пропан-1-іл]піперидин-4-іл]-1H-індол, 21g. Отримано із сполуки 11h. Температура плавлення 134-135°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45-1,60 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,10 (t, 2H), 2,35-2,55 (m, 3H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,80 (t, 1H), 2,95-3,15 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 7,00-7,25 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 395, 393 (MH+, 8%, 21%), 242 (53%), 117 (52%), 98 (100%).

6-хлор-3-[1-[4-(індан-2-іл)бутан-1-іл]піперидин-4-іл]-1H-індол, 21h. Отримано із сполуки 11i. Температура плавлення 139-140°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30-1,70 (m, 6H), 1,70-1,95 (m, 2H), 1,95-2,20 (m, 4H), 2,35-2,65 (m, 5H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,00-7,25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,05 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 409, 407 (MH+, 32%, 90%), 256 (96%), 98 (100%).

Приклад 22

1-ацетил-3-(3-бромпропан-1-іл)-2,3-дигідро-1H-індол, 22a (проміжна сполука)

Суміш 3-(1H-індол-3-іл)пропіонової кислоти (10г), метанолу (200мл) і насиченого розчину HCl в ефірі (75мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинники видалили у вакуумі і залишок обробили стандартним чином з використанням розбавленого гідроксиду амонію і етилацетату з виходом маслянистої рідини (10,6г). Маслянисту рідину розчинили в оцтовій кислоті (200мл) і додали NaCNBH₄ (12г) частинами по 1г. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин і після цього перелили в охолоджену льодом воду. pH розчину довели до 8,0 за допомогою гідроксиду амонію (25%), а водну фазу екстрагували ефіром. Комбіновані органічні фази екстрагували розчином 1M HCl. pH водної фази довели до 8,0 за допомогою гідроксиду амонію і екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні екстракти промили соляним розчином, висушили (за допомогою MgSO₄) і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елюванням етилацетатом-гептаном (1:1) з отриманням маслянистої рідини (6,1г). Залишок розчинили в THF (50мл) і додали до суспензії LiAlH₄ (2,0г) в THF (100мл) при температурі приблизно 30°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і потім охолодили до 5°C. Після цього додавали по краплям воду (4,0мл), 15% розчин NaOH (2,0мл) і воду (10мл). Суміш висушили (за допомогою MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Маслянисту рідину розчинили в THF (200мл), додали триетиламін (11мл) і

охолодили до -20°C. До цієї суміші додали розчин ацетилхлориду (2,1мл) в THF (50мл) і суміш залишили нагріватися до 5°C. До цієї суміші додали розчин метансульфонілхлориду (2,1мл) в THF (50мл). Додали ефір (200мл) і після цього суміш відфільтрували. Материнський розчин концентрували у вакуумі і наражали на очистку на силікагелі з елюванням етилацетатом-гептаном (4:1) з отриманням кристалічної речовини (7,3г). Речовину розчинили в ацетоні (500мл), додали бромід літію (10,3г) і суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолодили, відфільтрували і випарили у вакуумі до сухості з отриманням сполуки із заголовку.

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

1-ацетил-2,3-дигідро-3-(2-йодетил)-1Н-індол, 22b. Отримано із сполуки 19a і йодиду літію.

2-йодметиліндан, 22c. Отримано із 2-інданметанолметансульфонату і сполуки 9a так, як це було описано в прикладі 3.

Приклад 23

7-метокси-1-інданкарбонова кислота, 23a

(проміжна сполука)

В суміш 7-метокси-1-інданону (25г), приготованого у відповідності з J. Amer. Chem. Soc, 1948, 70,1386, йодиду цинку (0,5г) в толуолі (300мл) додали триметилсилілціанід (25мл і через 3 години ще 15мл) і реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при 60°C. Додали воду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Провели розподіл фаз і органічну фазу висушили (за допомогою MgSO₄) і випарили до сухості у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елюванням дихлорометаном (25г). Залишок розчинили в оцтовій кислоті (100мл) і 6М розчині HCl (100мл), а після цього суміш нагрівали до 100°C протягом 7 годин. Оцтову кислоту видалили у вакуумі і водну фазу екстрагували ефіром. Комбіновані органічні фази висушили (за допомогою MgSO₄), випарили у вакуумі до сухості і очистили на силікагелі з елюванням дихлорометаном (5г). Залишок розчинили в етанолі (200мл), в розчин додали паладій на вуглецю (5%) (2г) і отриману суміш струшували протягом 3 годин при тиску водню 3атм. Суміш відфільтрували і випарили у вакуумі (5г). Залишок розчинили в оцтовій кислоті (10мл), концентрованій сірчаній кислоті (5мл) і воді (5мл) і отриману суміш нагрівали до 110°C протягом 3 годин. Суміш охолодили і екстрагували етилацетатом. Органічні фази промили водою, додали ефір і екстрагували 2М розчином NaOH. РН водної фази довели до 1,0 з використанням соляної кислоти і екстрагували її ефіром. Комбіновану органічну фазу висушили (за допомогою MgSO₄) і випарили до сухості у вакуумі з отриманням сполуки із заголовку (2г).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

6-метокси-1-інданкарбонова кислота, 23b. Отримана з 6-метокси-1-інданону.

Приклад 24

2-(2-йодетил) індан, 24a

(проміжна сполука)

Суміш 2-(індан-2-іл)етанолу (19,3г), імідазолу (12,1г), трифенілфосфіну (34,3г) і толуолу (250мл) нагрівали до 90°C. До цієї суміші додали йодид (33,2г) і отриману в результаті суміш перемішували при 90°C протягом 20 хвилин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатній температурі, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елюванням етилацетатом-гептаном (1:4) з отриманням маслянистої рідини (28,4 г, 87%).

Приклад 25

4-[4-[2-(Індан-2-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол, 25a

Суміш 4-(піперазин-1-іл)-1Н-індолу (1,5г), 2-(2-йодетил)індану (2,0г), K₂CO₃, метилізобутилкетону (150мл) і N-метилпіролідону (10мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Суміш залишали холонути до кімнатній температурі, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елюванням етилацетатом-гептаном (1:2) з отриманням кристалічної речовини, що рекристалізували (в етилацетаті) з отриманням сполуки із заголовку (1,2 г, 47%). Температура плавлення 146-147°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,70-1,85 (m, 2H), 2,40-2,70 (m, 5H), 2,75 (широкий s, 4H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,30 (широкий s, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,00-7,30 (m, 7H), 8,20 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 346 (M⁺, 34%), 159 (88%), 145 (100%).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

5-[4-[2-(Індан-2-іл)етил]піперазин-1-іл]-1Н-індол, гідрохлорид, 25b. Отримано із сполуки 24a і 5-(піперазин-1-іл)-1Н-індолу. Температура плавлення 251-253°C. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,90-2,05 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,25 (широкий s, 2H), 3,50 (широкий s, 2H), 3,75 (широкий s, 6H), 6,45 (s, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 1 H), 7,55 (широкий s, 1H), 11,30 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 346 (M⁺, 44%), 159 (87%), 145 (100%).

Приклад 26

5-хлор-1-(піридин-4-іл)-1Н-індол, 26a

(проміжна сполука)

Суміш 5-хлор-1Н-індолу (20г), 4-бромпіридину, HCl (45г), K₂CO₃ (55г), CuBr (5г) і міді (2г) нагрівали до 150°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолодили, перелили у воду (700мл) і сиру речовину відібрали за допомогою фільтрування. Сиру речовину розчинили в етилацетаті (1л) і органічну фазу промили розбавленим гідроксидом амонію і насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушили (за допомогою MgSO₄) і концентрували у вакуумі (150мл). Кристалічний 5-хлор-1-(піридин-4-іл)-1Н-індол зібрали фільтруванням (18,0 г, 60%).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

1-(Піридин-4-іл)-1Н-індол, 26b.

Приклад 27

2-(Піридин-4-іл)-1Н-індол, 27a

(проміжна сполука)

Суміш ізонікотинової кислоти (7,1г) і тіонілхлориду (150мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин і випарили до сухості у вакуумі. Залишок розчинили в DMF (100мл) і додали до суспензії 2-

амінобензилтрифенілфосфоброміду (L. Caruano et al., 1986, Chem. Ber., 119, 2069-2074) в дихлорометані. Отриманий в результаті чистий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували у вакуумі. Сиру речовину рекристалізували (в етанолі) з отриманням 21,3г кристалів. Кількість сполуки, відповідну 1,0 г, суспендували в толуолі (25мл) і суміш нагріли до температури дефлегмації. Додали трет-бутоксид калію (0,44г) і реакційну суміш кип'ятили в умовах дефлегмації протягом 15 хвилин, відфільтрували гарячою і концентрували у вакуумі. Очистку проводили на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном-ТЕА (80:20:5) з отриманням сполуки із заголовку.

Приклад 28

5-хлор-1-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 28а

Суміш 5-хлор-1-(піридин-4-іл)-1Н-індолу 26а (4,0г), 2-(2-йодетил)індану 24а (4,8г) і метилізобутилкетону (100мл) кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш охолодили і кристалічну речовину зібрали за допомогою фільтрування (6,5г). Кількість речовини, відповідну 5,5г, суспендували в метанолі (100мл) і додали NaBH_4 (1,5г) частинами по 0,5г. Отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і розчинник видалили у вакуумі. Стандартний спосіб обробки етилацетатом і водою завершили очисткою на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном (1:1) з отриманням сирової речовини, яку кристалізували (в етилацетаті) з отриманням сполуки (1,1 г, 27%) із заголовку. Температура плавлення 93-94°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,75-1,90 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 6H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 5,90 (широкий s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (s, 1H). MS m/z (%): 377 (MH⁺, 6%), 143 (100%), 128 (50%).

Схожим чином були отримані наступні сполуки:

1-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 28b. Отримано із сполуки 24а і 26b. Температура плавлення 176-178°C. $^1\text{H NMR}$ (DMCO-d_6) δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,85 (широкий s, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,40 (широкий s, 2H), 3,85 (широкий s, 2H), 5,95 (широкий s, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 7,55 (d, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H). MS m/z (%): 343 (MH⁺), 143 (100%), 128 (80%).

2-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 28с. Отримано із сполук 27а і 24а. Температура плавлення 175-176°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,75-1,85 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,25 (широкий s, 2H), 6,05 (широкий s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 343 (MH⁺, 8%), 174 (32%), 143 (100%).

2-[1-(індан-2-іл)метил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 28d. Отримано із сполук 22с і 27а. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2,50-2,55 (m, 2H), 2,65 (широкий s, 2H), 2,70-2,85 (m, 5H), 3,00-3,15 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 6,05 (широкий s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,10-7,25 (m, 5H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 329 (MH⁺, 5%), 160 (4%), 131 (4%), 91 (6%), 44 (100%).

2-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 28е. Отримано із сполук 22б і 27а. $^1\text{H NMR}$ (DMCO-d_6) δ 1,65-1,80 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,65 (широкий s, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,05 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 386 (MH⁺, 13%), 217 (20%), 174 (10%), 144 (87%), 132 (45%), 44 (100%).

Приклад 29

5-хлор-1-[1-[2-(індан-2-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол, 29а

Суміш 5-хлор-1-[1-[2-(індан-2-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індолу 28а (1,9г), оцтової кислоти (50мл) і оксиду платини (0,1г) струшували протягом 3 годин при тиску водню 3атм. Суміш відфільтрували і випарили у вакуумі. Залишок розчинили в етилацетаті і органічну фазу струшували з розбавленим гідроксидом амонію і після цього обробили стандартним способом. Подальшу очистку проводили на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном (1:1) з отриманням 2,0г сирової речовини. Сиру речовину кристалізували (в етилацетаті) і відібрали сполуку із заголовку за допомогою фільтрування (1,1г, 58%). Температура плавлення 108-109°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,70-1,80 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 3H), 2,55-2,70 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 4H), 4,10-4,25 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 7H), 7,60 (s, 1H). MS m/z (%): 379 (MH⁺, 3%), 228 (13%), 145 (29%), 143 (28%), 98 (100%).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

1-[1-[2-(індан-2-іл)етил]піперидин-4-іл]-1Н-індол, 29b. Отримано із сполуки 28b. Температура плавлення 80-81°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,70-1,85 (m, 2H), 2,00-2,25 (m, 6H), 2,40-2,55 (m, 3H), 2,55-2,70 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 4H), 4,15-4,30 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 7H), 7,40 (d, 1H), 7,65 (d, 1H). MS m/z (%): 345 (MH⁺, 4%), 228 (9%), 145 (30%), 143 (34%), 98 (100%).

Приклад 30

6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 30а

Суміш 3-[1-[2-(1-трет-бутоксикарбонил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індолу, оксалату 20і як вільної основи (4,0г), дихлорометану (50мл) і THF (25мл) охолодили в льодяній бані і після цього в суміш додали трифтороцтову кислоту (40мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і перелили в охолоджений льодом розчин розбавленого гідроксиду амонію. Стандартна обробка етилацетатом дозволила одержати сиру речовину. Кількість сирової речовини, відповідну 1,4 г, конвертували в сіль щавлевої кислоти, яку рекристалізували (в метанолі-ефірі-гептані) з отриманням сполуки із заголовку (0,5г). Температура плавлення 109-111°C. $^1\text{H NMR}$ (DMCO-d_6) δ 1,80-2,00 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 2,80 (широкий s, 2H), 3,05-3,35 (m, 4H), 3,35-3,65 (m, 3H), 3,90 (широкий s, 2H), 6,15 (широкий s, 1H), 6,45-6,65 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,55 (d, 1H). MS m/z (%): 378 (MH⁺, 4%), 169 (19%), 168 (38%), 144 (100%).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

6-хлор-3-[1-[4-(2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 30b.

Отримано із сполуки 19е.

Приклад 31

6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1-метиламінокарбоніл-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, оксалат, 31a

До розчину 6-хлор-3-[1-[2-(2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індолу, оксалату 30a як вільної основи, (3,6г) в дихлорометані (100мл) додали метилізоціанат (1,4г) в дихлорометані (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, а розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-етанолом-триетиламіном (90:10:5) з отриманням сирої речовини, яку рекристалізували (в метанолі-етилацетаті-ефірі) з отриманням сполуки із заголовку (1,8г). ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,60-1,70 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,60-2,75 (m, 5H), 3,15 (q, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 11,25 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 437, 435 (MH⁺, 2%, 6%), 201 (54%), 189 (100%), 144 (64%).

Приклад 32

(+/-)-Метил-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)ацетат, 32a
(проміжна сполука)

Суміш (1Н-індол-3-іл)оцтової кислоти (62г), метанолу (800мл) і насиченого розчину HCl в ефірі (200мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинники видалили у вакуумі, а залишок обробили стандартним способом з використанням розбавленого гідроксиду амонію і етилацетату з виходом маслянистої рідини (64г). Маслянисту рідину розчинили в оцтовій кислоті (600мл) і додали NaCNBH₄ (27,6г) частинами по 1 г. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин і після цього перелили в охолоджену льодом воду. pH розчину довели до 8,0 за допомогою гідроксиду амонію (25%) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3x1л). Комбіновані органічні фази промили соляним розчином, висушили (за допомогою MgSO₄) і розчинник видалили у вакуумі (73г). Залишок після цього розчинили в THF (500мл) і до цієї суміші додали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (89г) в THF (500мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і розчинник видалили у вакуумі. Сирю речовину очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном (1:4) з отриманням сполуки із заголовку у вигляді маслянистої рідини (92г).

Приклад 33

(+)-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)оцтова кислота, 33a
(проміжна сполука)

Ліпазу *Candida Antarctica* (CAL, SP-435, Novo Nordisk, Данія) (2,5г) суспендували в (+/-)-метил-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)ацетаті 32a (50г) і отриману суміш далі суспендували в 0,1М фосфатному буфері (pH=7,0) (3л) при жорсткому перемішуванні. Реакційну суміш витримували при 25°C і pH підтримували на рівні 7,0 за допомогою додавання 0,5 М розчину NaOH. Реакція може бути проконтрольована по кількості NaOH, що додається, і її зупинили після додавання приблизно 0,45 еквіваленту даної основи (біля 120 годин). Фермент відфільтрували і промили ефіром (1л). pH водної фази довели до 8,0. Водну фазу екстрагували ефіром (2x1л). Комбіновані органічні екстракти висушили (за допомогою MgSO₄) і випарили до сухості у вакуумі з отриманням початкового збагаченого ефіру в енантімері без своєї дзеркальної "пари". Водну фазу охолодили на льоду і pH довели до 1,5 за допомогою додавання концентрованої HCl. Водну фазу екстрагували ефіром (3x1л). Комбіновані органічні екстракти висушили (за допомогою MgSO₄) і розчинник видалили у вакуумі з отриманням сполуки із заголовку з енантімерним надлишком на рівні приблизно 80-85%. Рекристалізація з діізопропілового ефіру призвела до отримання сполуки із заголовку з енантімерним надлишком на рівні 96,5%. [α]_D²⁰ = +12,8° (c=0,45, метанол). Температура плавлення 137-138°C.

(-)-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)оцтова кислота, 33b

Збагачений ефір, отриманий в ході синтезу сполуки 33a, обробили знову так само, як це описано для рацемату 32a, і реакційну суміш обробили таким же чином, як у варіанті 33a. Кількість ефіру, збагаченого в одиночному енантімері, відповідну 33,7г, розчинили в етанолі (500мл) і обробили 1М розчином NaOH (500мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а етанол видалили у вакуумі. Водну фазу промили ефіром, охолодили шляхом додавання льоду і pH довели до 1,0. Водну фазу екстрагували ефіром (3x400мл) і комбіновані органічні екстракти промили соляним розчином, висушили (за допомогою MgSO₄) і розчинник видалили у вакуумі (31г, енантімерний надлишок 94,6%). Залишок кристалізували з діізопропілового ефіру (50мл) з отриманням сполуки із заголовку з надлишком цього енантімеру на рівні 97,7% (26г). [α]_D²⁰ = -12,6° (c=0,47, метанол). Температура плавлення 136-137°C. Хіральний HPLC-аналіз проводили на апараті, оснащеному ультрафіолетовим детектором (в області 230nm). Аналіз був проведений на Ultron ES OVM 150x4,6мм, швидкість потоку 1,0мл/хвил, елюювання 25мМ фосфатним буфером (pH=4,6)/метанолом/ізопропанолом/THF (90:5:5:0,5) при температурі 30°C. Чистоту енантімерних варіантів, висловлену в рівні надлишку енантімеру, розраховували по піковим зонам графіків.

Приклад 34 (+)-(3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, 34a

Суміш (+)-(1-трет-бутоксикарбоніл-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)оцтової кислоти 33a (5,0г), метанолу (200мл) і насиченого розчину HCl в ефірі (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили в охолодженій льодом воді. Водну фазу промили ефіром і pH довели до 8,0 з використанням насиченого розчину NaHCO₃. Водну фазу екстрагували етилацетатом (3x150мл) і комбіновані органічні екстракти промили соляним розчином, висушили (за допомогою MgSO₄) і випарили до сухості у вакуумі (3,4г). Залишок розчинили в THF (50мл) і додали до суспензії LiAlH₄ (1,6г) в THF (150мл) при приблизно 30°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і після цього охолодили до 5°C. По краплям додавали воду (3,2мл), 15% розчин NaOH (1,6мл) і знову воду (8мл). Суміш висушили (за допомогою MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-етанолом (200:5) з отриманням маслянистої рідини (2,6г). Маслянисту рідину розчинили в дихлорометані (80мл), додали триетиламін (2,7мл) і охолодили до -30°C. До цієї суміші додали розчин ацетилхлориду (1,1мл) в дихлорометані (10мл) і отриману суміш залишили нагріватися до 5°C. Додали триетиламін (2,7мл) і після цього до отриманої суміші додали розчин метансульфонілхлориду (1,3мл) в

дихлорометані (10мл). Реакційну суміш очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном (4:1) з отриманням маслянистої рідини (4,5г). Маслянисту рідину розчинили в метилізобутилкетоні (100мл) і додавали до суміші 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (5,5г), K₂CO₃ (4,4г), метилізобутилкетон (100мл) і N-метилпіролідон (10мл) в умовах дефлегмації. Суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин і випарили до сухості у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-етанолом (10:1) з отриманням сирової речовини, яку рекристалізували (в етилацетаті) з отриманням сполуки із заголовку (2,9г) за умови енантіомерного надлишку 97,4%. [α]_D²⁵ = +35,9° (с=0,25, метанол). Температура плавлення 169-170°C. ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,65-1,80 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,65 (широкий s, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,20 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 422, 420 (MH⁺, 3%, 8%), 217 (30%), 174 (100%), 144 (41%).

Схожим чином із сполуки 33b було отримано наступну сполуку:

(-)-(3-[1-[2-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)етил]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, 34b. Енантіомерний надлишок 98,4%. [α]_D²⁵ = -34,9° (с=0,27, метанол). Температура плавлення 168-169°C. Хіральний HPLC-аналіз був проведений на апараті, оснащеному УФ- детектором (з довжиною хвилі 230нм). Аналіз проводили на Chiral AGP 100 x 4 мм, швидкість потоку 0,8мл/хвил., з елююванням 25мМ фосфатним буфером (рН=6,0)/метанолом/ізопропанолом/ТНР (90:5:5:1), при температурі 25°C. Чистоту енантіомеру визначали по величині енантіомерного надлишку, що розраховується по піковій зоні графіка.

Приклад 35

3-[1-[4-(1-ацетил-2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-6-хлор-1Н-індол, 35a
Суміш 6-хлор-3-[1-[4-(2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл)бутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індолу 30b (4,9г), триетиламіну (3,7г) і THF (200мл) охолодили до 5°C і в суміш додали розчин ацетилхлориду (1,0г) в THF (50мл). Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, відфільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили на силікагелі з елююванням етилацетатом-етанолом-триетиламіном (90:10:5) з отриманням сирової речовини, яку рекристалізували (в метанолі-етилацетаті) з отриманням сполуки із заголовку (2,7г). ¹H NMR (ДМСО-d₆) δ 1,30-1,45 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,10 (широкий s, 2H), 3,40 (широкий s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,20 (t, 1H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 11,20 (широкий s, 1H). MS m/z (%): 448 (MH⁺, 3%), 245 (17%), 172 (100%).

Приклад 36

2,3-Диметил-1-(2-пропіл)оксибензол, 36a
(проміжна сполука)

До перемішаного розчину/суспензії 2,3-диметилфенолу (10г) і карбонату калію (6,8г) в ацетоні (150мл) в умовах дефлегмації додавали 2-бромпропан (46мл) по краплям протягом 30 хвилин.

Розчин нагрівали при дефлегмації протягом 4 днів. Після охолодження розчинник випарили і залишок розчинили в ефірі і воді. Ефірну фазу відділили і обробили у відповідності з базовою процедурою. Із застосуванням хроматографії на колонках з силікагелем з елююванням етилацетатом-гептаном (1:19) одержували очищений 2,3-диметил-1-(2-пропіл)оксибензол (13,2г) у вигляді текучої злегка коричнюватої маслянистої рідини, яку можна використати без подальшої очистки.

Приклад 37

2,3-Ди(бромометил)-1-(2-пропіл)оксибензол, 37a
(проміжна сполука)

До перемішаного розчину 2,3-диметил-1-(2-пропіл)оксибензолу (10г) в CCl₄ (150мл) додали N-бромсукцинімід (22г) і пероксид дибензоїлу (370мг) і суміш нагрівали при дефлегмації протягом 1,5 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури і відфільтрували. Залишок промили ще однією порцією CCl₄ (100мл) і комбіновані фільтрати випарили з отриманням 2,3-ди(бромометил)-1-(2-пропіл)оксибензолу (21,0г) у вигляді жовто-оранжевої маслянистої рідини, яку можна використати без подальшої очистки.

1,2-Диметокси-4,5-біс(хлорметил)бензол, 37b

Перемішаний розчин/суспензію вератролу (20г), хлориду цинку (3,2г) і хлориду натрію (420мг) в ефірі (400мл) охолодили до >20°C з використанням водно-льодяної бані і газоподібний HCl барботували через суміш протягом 10 хвилин. Після цього при барботуванні, що тривалося, додавали по краплям розчин формальдегіду (26мл, 12,3М у воді) протягом 20 хвилин. Барботування з перемішуванням продовжували ще протягом 4 годин, після чого відзначали відсутність подальшого зростання температури. Протягом цього часу температуру підтримували на рівні 20-30°C шляхом додавання льоду в охолоджувальну баню. Після цього барботування HCl завершили, колбу закрили і суміш перемішували протягом ночі. Розчин випарили і після цього помістили в етилацетат і воду. Органічні екстракти промили послідовно розчином однозаміщеного карбонату натрію, соляним розчином, висушили сульфатом магнію і випарили з отриманням біло-жовтої твердої речовини. Її очистку проводили за допомогою хроматографії на колонках силікагелю з елююванням етилацетатом-гептаном (від 1:9 до 1:4) з отриманням 1,2-диметокси-4,5-біс(хлорметил)бензолу (19,98г) у вигляді білої твердої речовини, яку можна в подальшому використати без додаткової очистки.

Приклад 38

Діетил-4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбоксилат, 38a
(проміжна сполука)

Натрієвий гібрид (7,7г, 50-60%, диспергований в маслі) визволяли від масла за допомогою дворазового промивання гептаном. Після цього його додали до розчину 2,3-ди(бромометил)-1-(2-пропіл)оксибензолу (21г) в THF (600мл) і розчин нагрівали до дефлегмації. Розчин діетилмалонату (10,4г) в THF (150мл) додавали по краплям протягом 1 години. Після наступної години розчин охолодили до кімнатної температури і додавали воду (200мл) по краплям до розкладання надлишку натрієвого гібриду. Суміш перелили у водний розчин соляної кислоти (500мл, 3М) і екстрагували етилацетатом (3x300мл). Стандартна обробка дозволила отримати темну маслянисту рідину, яку очистили за допомогою хроматографії на колонках силікагелю з елююванням етилацетатом-гептаном (1:9) з отриманням діетил-4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбоксилату

(11,5г) у вигляді прозорої маслянистої рідини, яку можна в подальшому використати без додаткової очистки.

Приклад 39

4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбонова кислота, 39a

(проміжна сполука)

Розчин/суспензію діетил-4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбоксилату (11,5г) в розчині їдкою калію (50мл, 3М) нагрівали до дефлегмації протягом 18 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури і екстрагували ефіром. Водну фазу підкисляли до pH<1,0 водним розчином соляної кислоти (3М) і екстрагували етилацетатом. Стандартна процедура дозволила отримати 4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбонову кислоту (8,5г) у вигляді коричневої твердої речовини, яку можна в подальшому використати без додаткової очистки.

Приклад 40 4-(2-пропіл)оксиіндан-2-карбонова кислота, 40a

(проміжна сполука)

Розчин 4-(2-пропіл)оксиіндан-2,2-дикарбонової кислоти (11,5г) в NMP (20мл) нагрівали до 150°C. Після наступних 15 хвилин розчин залишали холонути до кімнатної температури і перелили у водний розчин соляної кислоти (1500мл, 1М). Цю суміш екстрагували етилацетатом (2x500мл) і за допомогою стандартної процедури одержали 4-(2-пропіл)оксиіндан-2-карбонову кислоту (3,98г) у вигляді темно-коричневої твердої речовини, яку можна в подальшому використати без додаткової очистки.

З використанням процедур, описаних в прикладах 38, 39 і 40, із сполуки 37b може бути отримана наступна сполука:

5,6-диметоксиіндан-2-карбонова кислота, 40b.

Приклад 41

6-хлор-3-[1-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)-3-оксипропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 41a

До розчину індоліну (6,0г) і триетиламіну (15,8г) в THF (200мл) додали суміш 3-хлорпропіонілхлориду (6,6г) і THF (100мл) при 5-9°C. Суміш залишили нагріватися до кімнатної температури, випарили до сухості у вакуумі і наражали на очистку на силікагелі з елююванням етилацетатом-гептаном (1:2) з отриманням кристалічної сполуки (5,6г). Сполуку розчинили в бутаноні (200мл) і додали в киплячу суміш 6-хлор-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-1Н-індолу (5,8г), триетиламіну (18,6мл) і бутанону (400мл). Отриману суміш кип'ятили у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 годин, випарили у вакуумі і залишок очистили на силікагелі з елююванням THF-триетиламіном (95:5) з отриманням кристалічної сполуки (5,4г). Сполуку із заголовку було отримано після кристалізації в THF-етилацетаті-гептані. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 2,50 (широкий s, 3H), 2,65-2,85 (m, 5H), 3,05-3,20 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (широкий s, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,20 (широкий s, 1H).

Схожим чином було отримано наступну сполуку:

6-хлор-3-[1-[4-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)-4-оксобутан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 41b. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,85 (t, 2H), 2,40-2,55 (m, 6H), 2,65 (t, 2H), 3,10 (широкий s, 4H), 4,10 (t, 2H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,20 (широкий s, 1H).

Приклад 42

6-хлор-3-[1-[3-(2,3-дигідро-1Н-індол-1-іл)пропан-1-іл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл]-1Н-індол, 42a

Сполуку було отримано із сполуки 41a так, як це було описано в прикладі 11, за винятком того, що замість I₂AlH₄ для відновлення використали алан. ¹H NMR (DMCO-d₆) δ 1,75 (q, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,00-3,20 (m, 4H), 3,25-3,40 (m, 2H), 6,10 (широкий s, 1H), 6,40-6,60 (m, 2H), 6,90-7,10 (m, 3H), 7,40-7,50 (t, 2H), 7,80 (d, 1H), 11,20 (широкий s, 1H).

Фармакологічне тестування

Сполуки цього винаходу було протестовано добре відомими і інформативними методами. Тести були наступними:

ЗВ'ЯЗУВАННЯ ³H-ΥM-09151-2

За допомогою цього тесту визначають в моделі in vitro інгібування лікарськими препаратами зв'язування ³H-ΥM-09151-2, який є антагоністом допаміну D₄, на рецепторах допаміну D₄, в клонованих мембранах допамінового рецептора субтипа 4,2 людини. Відповідно, цей тест придатний для оцінки афінності по відношенню до рецепторів допаміну D₄. Тест проводять з використанням препарату клонованих D₄-допамінових клітинних мембран CRM-016® (Dufharma A/S, Данія) у відповідності з специфікацією Виробника. Результати приведено в таблиці 1 у вигляді значень показника IC₅₀.

Таблиця 1

Дані по зв'язуванню (величини IC₅₀ виражені в нМ або в % інгібування зв'язування при 50нМ)

№ сполук	D ₄ зв'яз.	№ сполук	D ₄ - зв'яз.	№ сполук	D ₄ - зв'яз.
5a	3,5	11h	24,0	21c	1,8
5b	5,0	11i	37%	21d	3,9
5c	32,0	11j	Н/Т	21e	23,0
5d	20,0	16a	6,2	21f	3,2
6a	6,8	18a	7,5	21g	7,2
6b	3,3	18b	4,3	21h	14,0
6c	12,0	18c	41,0	25a	2,7
6e	84,0	18d	7,3	25b	53
6d	30,0	18e	66,0	28a	160*
8a	3,5	20a	3,1	28b	14,0
8b	2,8	20b	6,7	28c	13,0
8c	2,3	20c	2,4	29a	6,9
3d	20,0*	20d	3,0	29b	2,2

8e	8,3	20e	21%	30a	9,9
8f	12,0	20f	3,2	30b	Н/Т
8g	14,0	20g	16,0	31a	Н/Т
8h	34,0	20h	30,0	34a	4,0
11a	2,8	20i	2,9*	34b	24,0
11b	3,0	20j	6,9	35	Н/Т
11c	3,8	20k	10,0		
11d	27,0	20l	h/t		
11e	16,0	20m	8,4		
11f	1,6	21a	0,48		
11g	12,0	21b	2,1		

* - означає, що дані тесту мають попередній характер;
н/т - значить, що тестування не проводилося.

Зв'язування ³H-8-ОН-DPAT

З застосуванням даного тесту визначають in vitro інгібування лікарськими препаратами зв'язування ³H-8-ОН-DPAT (1нМ), який є агоністом 5-HT_{1A}, на рецепторах 5-HT_{1A} в мембранах кліток мінус-мозочку щура. Відповідно, цей тест розрахований на визначення афінності рецепторів 5-HT_{1A}. Даний тест проводили так, як це описано у Hyttel et al., 1988, Drug Develop. Res., 15, 389-404.

Зв'язування ³H-кетансерину

За допомогою цього тесту визначають in vitro інгібування лікарськими препаратами зв'язування ³H-кетансерину (0,5нМ) рецепторами 5-HT_{2A} в мембранах кліток щура. Даний тест описано у Hyttel, 1987, Pharmacology. & Toxicology 61,126-129.

В доповнення до названих вище тестів сполуки цього винаходу були протестовані у зв'язку з їхньою афінністю по відношенню до рецептора допаміну D₂, шляхом визначення їхньої спроможності інгібувати зв'язування ³H-спіроперидолу на рецепторах D₂ методом Hyttel et al., J. Neurochem., 1985, 44,1615. Крім того, сполуки тестували по їхній спроможності інгібувати повторне зв'язування 5-HT за допомогою виміру спроможності інгібувати проникнення ³H-серотоніну в цільні синапсоми головного мозку щурів in vitro. Тест був проведений так, як це описано у Hyttel, J. Psychopharmacol., 1978, 60,13.

В цілому для сполук цього винаходу була підтверджена наявність потенціалу по інгібуванню зв'язування міченого тритієм YM-09151-2 рецепторами допаміну D₄. Крім того, для багатьох сполук підтверджено потенціал по інгібуванню повторного проникнення 5-HT в клітини, а для більшості сполук встановлено інгібування зв'язування міченого тритієм 8-гідрокси-2-дипропіламінотетраліну (8-ОН-DPAT) рецепторами 5-HT_{1A} і/або зв'язування ³H-кетансерину рецепторами 5-HT_{2A} in vitro. Деякі сполуки зв'язуються тільки з одним субтипом серотонінових рецепторів - 5-HT_{1A} або 5-HT_{2A}. Сполуки або не виявили зовсім, або виявили дуже слабку афінність до рецепторів допаміну D₂.

Модель VTA використовується для оцінки впливу спонтанно активних нейронів DA в складі вентральної покриваючої зони мозку (VTA) у відповідь на повторне пероральне введення. Зменшення числа активних нейронів DA в моделі VTA вказує на антипсихотичну дію сполуки. Модель VTA більш докладно і повно описана на стор. 4 європейського патенту 392959-A2.

Деякі сполуки цього винаходу були протестовані і виявили ефективність в зниженні числа активних нейронів DA в моделі VTA.

Відповідно, сполуки цього винаходу розглядаються, як придатні для лікування позитивних і негативних симптомів шизофренії, інших психозів, розладів, зв'язаних з нав'язливим страхом, таких як синдром генералізованого страху, панічний синдром і синдром нав'язливої компульсивності, депресійних станів, алкогольної залежності, розладів контролю мотивації, агресивної поведінки, побічних ефектів, що викликаються стандартними антипсихотичними препаратами, ішемічної хвороби, мігрені, старечого недоумства і серцево-судинних захворювань, а також для поліпшення сну. Зокрема, сполуки цього винаходу придатні для лікування позитивних і негативних симптомів шизофренії без індукування побічних ефектів в екстрапірамідній області мозку.

Приклади препаратів

Фармацевтичні композиції по цьому винаходу можуть бути приготовані за допомогою стандартних фармацевтичних методик.

Наприклад, таблетки можуть бути приготовані шляхом змішування активного компонента зі звичайними ад'ювантами і/або розчинниками з послідовною компресією суміші в стандартній машині для виготовлення таблеток. Прикладами ад'ювантів або розчинників є кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камеді й тощо. Також можуть бути використані для таких цілей будь-які інші ад'юванти або добавки, що звичайно використовуються для таких задач, як підфарбовування, надання запаху, захист й тощо, з урахуванням того, що вони повинні бути сумісними з активним компонентом.

Розчини для ін'єкцій можуть бути приготовані шляхом розчинення активного компонента і імовірних добавок в частині ін'єкційного розчинника, переважно в стерилізованій воді, з наступним доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і наповненням підхожих ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які відомі в даній області техніки підхожі добавки, такі як регулятори тоничності розчину, консерванти, антиокисники й тощо. Типовими прикладами рецептур цього винаходу є наступні:

1) Таблетки, що містять 5,0мг сполуки 4a, в перерахуванні на вільну основу:

Сполука 5a	5,0мг
Лактоза	60мг
Кукурудзяний крохмаль	30мг
Гідроксипропілцелюлоза	2,4мг
Мікрокристалічна	19,2мг

целюлоза	
Натрієва кроскармелоза	
типу А	2,4мг
Стеарат магнію	0,84мг
2) Таблетки, що містять 0,5мг сполуки 21, в перерахуванні на вільну основу:	
Сполука 21	0,5мг
Лактоза	46,9мг
Кукурудзяний крохмаль	23,5мг
Провідон	1,8мг
Мікрокристалічна	
целюлоза	14,4мг
Натрієва кроскармелоза	
типу А	1,8мг
Стеарат магнію	0,63мг
3) Вміст сиропу в розрахунку на 1мл:	
Сполука 21	25мг
Сорбіт	500мг
Гідроксипропілцелюлоза	15мг
Гліцерин	50мг
Метилпарабен	1мг
Пропілпарабен	0,1мг
Етанол	0,005мл
Ароматизатори	0,05мг
Сахарин натріум	0,5мг
Вода	до 1мл
4) Розчин для ін'єкцій в розрахунку на 1мл:	
Сполука 4а	0,5мг
Сорбіт	5,1мг
Оцтова кислота	0,05мг
Сахарин натріум	0,5мг
Вода	до 1мл.