

Даний винахід стосується застосування нових сполук 2-феніл-1-[4-(2-аміноетокси)бензил]індолу, які придатні як естрогенні агенти, в комбінації з естрогенами, а також фармацевтичних композицій і способів, що використовують ці сполуки.

Передумови винаходу

Є хороші прецеденти застосування гормональної замісної терапії для запобігання розрідженню (рарефікації) кістки у постклімактеричних жінок. Звичайний курс лікування передбачає заповнення естрогену з використанням таких композицій, що містять естрон, естріол, етинілестрадіол, 17 β -естрадіол, етерифіковані естрогени або кон'юговані естрогени, виділені з природних джерел (тобто кон'юговані естрогени Premarin® від Wyeth-Ayerst) або синтетичні естрогени. У деяких пацієнтів терапія може бути протипоказана внаслідок проліферативних ефектів нестримуваних естрогенів (естрогенів, що не надаються в комбінації з прогестинами) на тканині матки. Ця проліферація пов'язана із збільшеним ризиком у відношенні ендометріозу і/або рака ендометрію. Ефекти нестримуваних естрогенів на тканині молочної залози є менш явними, і викликають деяке побоювання. Потреба в естрогенах, які можуть підтримувати зберігаючу кістку дію з мінімізацією проліферативних ефектів в матці і молочній залозі, є очевидною. Було показано, що деякі нестероїдні антиестрогени підтримують кісткову масу в моделі підданих оварієктомії пацюків, а також в клінічних випробуваннях на людині. Тамоксифен (що продається у вигляді цитрату тамоксифену під товарною назвою Novadex® Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware), наприклад, є цінним паліативом для лікування рака молочної залози і, як було показано, викликає дію, подібну дії агоніста естрогену, на кістку у разі людини. Однак, він є також частковим агоністом в матці, і це є причиною деякого занепокоєння. Було показано, що ралоксифен, бензотіофеновий антиестроген, стимулює збільшення матки у підданого оварієктомії пацюка в меншій мірі, ніж тамоксифен, зберігаючи в той же час здатність зберігати кістку. Відповідний огляд тканинно селективних естрогенів можна знайти в статті "Tissue-Selective Actions Of Estrogen Analogs", Bone Vol.17, No.4, October 1995, 181S-190S.

Застосування індолів як антагоністів естрогену повідомлялося Von Angerer, Chemical Abstracts, Vol.99, No.7 (1983), Abstract No. 53886u. Також див. J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J- Med. Chem. 1987, 30, 131-136. Також див. Ger. Offen., DE 3821148/A1 891228 і WO 96/03375. Ці сполуки попереднього рівня техніки мають спільні структурно схожі риси із сполуками даного винаходу, але є функціонально відмінними. У разі сполук, що містять основний амін, відсутня фенільна група для придання жорсткості бічному ланцюгу.

У WO A 95/17383 (Karo Bio AB) описані індолі антиестрогени з довгими прямими ланцюгами. У іншому родинному патенті WO A 95/10741 описані 5-гідроксиіндоли з великим діапазоном бічних ланцюгів. У WO 93/23374 (Otsuka Pharmaceutical, Japan) описані сполуки, що мають структурну схожість із сполуками даного винаходу, за винятком структури, що називається R3 в формулах I і II, приведених нижче, яка визначена як тіоалкіл, і це посилення не розкриває сполуки, що мають ланцюги у азоту індолу, що мають таку ж структуру, як структури, що забезпечуються даним винаходом.

У своїй статті Postmenopausal Hormone replacement therapy with estrogen periodically supplemented with antiestrogens, Am. J. Obstet. Gynecol., Vol.140, No.7 1981, pp.787-792, Kauppila et al. описують своє дослідження постменопаузальної терапії естрогеном з семитижневими прийомами естрогену з подальшими 10-денними прийомами антиестрогенного цитрату кломіфену.

Також в своїй статті Comparison of Megestrol Acetate and 3 Clomiphene Citrate as Supplemental Medication in Postmenopausal Oestrogen Replacement Therapy, Arch. Gynecol. (1983) 234:49-58, Kauppila et al. описують комбінаторні терапії естрогеном постклімактеричних жінок з випадковим доповненням ацетатом мегестролу або цитратом кломіфену.

У Патенті US 4 894 373 (Young) описане застосування антиестрогенів, в тому числі кломіфену і його ізомерів, цитратів і похідних, при відсутності естрогену для лікування постклімактеричних симптомів і лікування або попередження остеопорозу. У Патенті US 5 552 401 (Cullinan et al.) описані сполуки бензотіофену як застосовні для лікування різних медичних показань, пов'язаних з постклімактеричним синдромом і фіброїдним захворюванням матки, ендометріозом і проліферацією клітин гладких м'язів аорти, причому ці сполуки використовують в фармацевтичних композиціях, що необов'язково містять естроген або прогестин. Патенти US 5 646 137 і 5 591 753 (обидва видані Black et al.) описують способи лікування остеопорозу композиціями арилбензотіофенових сполук типу ралоксифену в поєднанні з прогестином, вибраним з медроксипрогестерону, норетиндрону або норетинодрелу або їх фармацевтично прийнятних солей. У Патенті US 5 550 107 (Labrie) описаний винахід, що включає лікування раку молочної залози або ендометріального раку антиестрогеном разом з щонайменше однією сполукою, вибраною з групи, що складається з андрогену, прогестину, щонайменше одного інгібітору утворення статевих гормонів, зокрема, 17 β -гідроксистероїддегідрогеназної і ароматазної активності, щонайменше одного інгібітору секреції пролактину, одного інгібітору секреції гормону росту і одного інгібітору секреції АСТН. У Патенті US 5 672 609 (Bryant et al.) описані сполуки піридину, застосовні в лікуванні постклімактеричного синдрому, і композиції, що містять, отже, естроген або прогестин. У Патенті US 5 534 527 (Black et al.) описане застосування ароїлбензотіофенів і естрогенів в інгібуванні розрідження кісток.

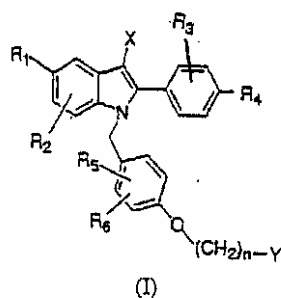
Опис винаходу

Даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції і способи їх застосування, що містять сполуки формули (I), приведеної нижче, в поєднанні з естрогенами, переважно в поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами. Серед застосувань композицій даного винаходу знаходиться ослаблення симптомів постклімактеричного синдрому у жінок, в тому числі периклімактеричних і постклімактеричних симптомів. Дані композиції і способи лікування можуть бути використані для мінімізації небажаних побічних ефектів лікування або терапії з використанням естрогенів і можуть бути використані для мінімізації кількостей естрогену (естрогенів), необхідних для конкретної схеми лікування.

Сполуки загального типу структури, показаної в формулі (I) є агоністами/антагоністами естрогену і описані в Європейському патенті EF-A-0802183, опублікованому 22 жовтня 1997 року, зміст якого включений тут як посилання. Ці сполуки здатні протидіяти ефектам 17 β -естрадіолу, виявляючи в той же час малу

стимуляцію матки при окремому введенні.

Даний винахід включає, в поєднанні з одним або декількома естрогенами, використання сполук формули (I), приведеної нижче:



де:

R₁ вибраний з H, OH або його C₁-C₁₂ складних (з прямим ланцюгом або розгалужених) або C₁-C₁₂ простих алкілових ефірів (з прямим ланцюгом або розгалужених, або циклічних) або галогенів; або C₁-C₄галогенованих простих ефірів, в тому числі трифторметилового ефіру і трихлорметилового ефіру.

R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибрані з H, OH або його C₁-C₁₂ складних (з прямим ланцюгом або розгалужених) або C₁-C₁₂ простих алкілових ефірів (з прямим ланцюгом або розгалужених, або циклічних), галогенів або C₁-C₄галогенованих простих ефірів, в тому числі трифторметилового ефіру і трихлорметилового ефіру, ціано, C₁-C₆алкілу (з прямим ланцюгом або розгалуженого) або трифторметилу, при умові, що, коли R₁ є H, R₂ не є OH; R₃ приєднаний в положенні 2 або 3;

X вибраний з H, C₁-C₆алкілу, Діано, нітро, трифторметилу, галогену;

n дорівнює 2 або 3;

Y вибраний з:

a) фрагмента:



де R₇ і R₈ незалежно вибрані з H, C₁-C₆алкілу або фенілу, необов'язково заміщеного CN, C₁-C₆алкілом (з прямим ланцюгом або розгалуженим), C₁-C₆алкокси (з прямим ланцюгом або розгалуженим), галогеном, -OH, -CF₃ або -OCF₃; або R₇ і R₈ сполучені разом у вигляді -(CH₂)_p-, де p означає ціле число від 2 до 6, переважні 4-6, утворене таким чином кільце необов'язково заміщено 1-3 замісниками, вибраними з C₁-C₆алкілу, трифторметилу, галогену, водню, фенілу, нітро і -CN;

b) п'ятичленного насиченого, ненасиченого або частково ненасиченого гетероциклу, що містить до двох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з -O-, -NH-, -N(C₁-C₄алкілу)-, -N= і -S(O)_m-, де m означає ціле число 0-2, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄ацилокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси (C₁-C₄) алкілу, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, ди-(C₁-C₄) алкіламіно, -NHSO₂R₁, -NHCOR₁, -NO₂ і фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 (C₁-C₄)алкілами, де R₁ має встановлені вище значення або означає C₁-C₆алкіл;

c) шестичленного насиченого, ненасиченого або частково ненасиченого гетероциклу, що містить до двох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з -O-, -NH-, -N(C₁-C₄алкілу)-, -N= і -S(O)_m-, де m означає ціле число 0-2, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄ацилокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси(C₁-C₄) алкілу, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, ди-(C₁-C₄)алкіламіно, -NHSO₂R₁, -NHCOR₁, -NO₂ і фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 (C₁-C₄)алкілами;

d) семичленного насиченого, ненасиченого або частково ненасиченого гетероциклу, що містить до двох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з -O-, -NH-, N(C₁-C₄алкілу)-, -N= і -S(O)_m-, де m означає ціле число 0-2, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄ацилокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси(C₁-C₄)алкілу, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, ди-(C₁-C₄)алкіламіно, -NHSO₂R₁, -NHCOR₁, -NO₂ і заміщеного 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄ацилокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси (C₁-C₄)алкілу, -CO₂H, -CN, -CONHR₁, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, ди-(C₁-C₄)алкіламіно, -NHSO₂R₁, -NHCOR₁, -NO₂ і фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 (C₁-C₄) алкілами; і їх фармацевтично прийнятних солей.

Більш переважні композиції даного винаходу являють собою композиції, які містять, разом з одним або декількома фармацевтичними носіями або ексципієнтами:

a) один або декілька естрогенів і

b) одну або декілька сполук, вибраних з загальної структури (I), приведеної вище, де:

R₁ вибраний з H, OH або його C₁-C₁₂ складних або простих алкілових ефірів, галогену;

R₂, R₃, R₄, R₅ і R₆ незалежно вибрані з H, OH або його C₁-C₁₂ складних або простих алкілових ефірів, галогену, ціано, C₁-C₆алкілу або тригалогенметилу, переважно трифторметилу, при умові, що, коли R₁ є H, R₂ не є OH;

X вибраний з H, C₁-C₆алкілу, ціано, нітро, трифторметилу, галогену;

У вибраний з:
фрагмента:



R₇ і R₈ незалежно вибрані з H, C₁-C₆алкілу або об'єднані за допомогою -(CH₂)_p-, де p означає ціле число від 2 до 6, з утворенням кільця, причому це кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси(C₁-C₄)алкілу, -CO₂H, -CN, -CONH(C₁-C₄)алкілу, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, C₁-C₄-діалкіламіно, -NHSO₂ (C₁-C₄) алкілу, -NHCO(C₁-C₄)алкілу і -NO₂; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Кільця, утворені сполученими у вигляді ланцюжка R₇ і R₈, згадані вище, можуть включати, але не обмежуються ними, кільця азиридину, азетидину, піролідину, піперидину, гекса-метиленаміну або гептаметиленаміну.

Найбільш переважними сполуками даних композицій є сполуки, що мають структурну формулу I, приведену вище, де R₁ означає OH; R₂-R₆ мають визначені вище значення; X вибраний з групи, що складається з Cl, NO₂, CN, CF₃ або CH₃; і Y означає фрагмент



і R₇ і R₈ сполучені разом у вигляді ланцюга -(CH₂)_r-, де r означає ціле число від 4 до 6, з утворенням кільця, необов'язково заміщеного 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з водню, гідроксилу, галогену, C₁-C₄алкілу, тригалогенметилу, C₁-C₄алкокси, тригалогенметокси, C₁-C₄алкілтію, C₁-C₄алкілсульфінілу, C₁-C₄алкілсульфонілу, гідрокси (C₁-C₄) алкілу, -CO₂H, -CN, -CONH (C₁-C₄) алкілу, -NH₂, C₁-C₄алкіламіно, ді-(C₁-C₄)алкіламіно, -NHSO₂ (C₁-C₄) алкілу, -NHCO (C₁-C₄) алкілу і -NO₂; і їх фармацевтично прийнятні солі.

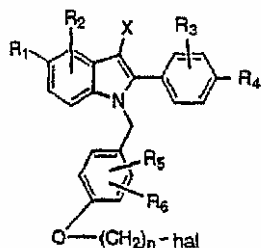
У іншому варіанті даного винаходу, коли R₇ і R₈ об'єднані разом у вигляді ланцюга -(CH₂)_p-, де p означає ціле число від 2 до 6, переважно 4-6, утворене таким чином кільце необов'язково заміщене 1-3 замісниками, вибраними з C₁-C₃алкілу, трифторметилу, галогену, фенілу, нітро і -CN.

Даний винахід включає сульфати, сульфамати і сульфатні складні ефіри фенольних груп. Сульфати можуть бути легко отримані реакцією вільних фенольних сполук з триоксидом сірки, зкомплексованим з аміном, таким як піридин, триметиламін, триетиламін і т.д. Сульфамати можуть бути отримані обробкою вільної фенольної сполуки необхідним аміно- або алкіламіно-, або діалкіламіносольфамілхлоридом в присутності відповідної основи, такої як піридин. Сульфатні складні ефіри можуть бути отримані реакцією вільного фенолу з необхідним алкансульфонілхлоридом в присутності відповідної основи, такої як піридин. Додатково, даний винахід включає сполуки, що містять фосфати при фенолі, а також діалкілфосфати. Фосфати можуть бути отримані реакцією даного фенолу з відповідним хлорфосфатом. Діалкілфосфати можуть бути гідролізовані з отриманням вільних фосфатів. Також заявлені фосфінати, коли даний фенол взаємодіє з необхідним хлорангідридом діалкілфосфінової кислоти з утворенням цільового діалкілфосфінату даного фенолу.

Даний винахід включає прийнятні форми солей, утворені за реакцією приєднання з неорганічними або органічними кислотами. Застосовні неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, а також органічні кислоти, такі як оцтова кислота, пропіонова кислота, лимонна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота, винна кислота, фталева кислота, бурштинова кислота, метансульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, нафталінсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, бензолсульфонова кислота. Відомо, що сполуки, що мають основний азот, можуть утворювати комплекси з багатьма різними кислотами (як протонними, так і апротонними), і звичайно є переважним введенням сполуки даного винаходу в формі кислотно-аддитивної солі. Крім того, даний винахід включає солі четвертинного амонію описаних в ньому сполук. Вони можуть бути отримані реакцією нуклеофільних амінів бічного ланцюга з відповідним реакційноздатним агентом, таким як алкілгалогенід або бензилгалогенід.

Сполуки, що використовуються в даному винаході, отримують способом, що передбачає наступне:

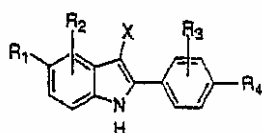
а) реакцію сполуки формули:



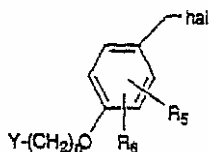
де n, R₁-R₆ і X мають визначені вище значення і hal означає хлор або бром, із сполукою формули: NNR₇R₈

де R₇ і R₈ мають встановлені вище значення, з утворенням відповідної сполуки формули I; або

б) реакцію сполуки формули:



де R_1 - R_4 і X мають встановлені вище значення, в присутності основи, наприклад, NaNH , із сполукою формули:



де n , R_5 , R_6 і Y мають встановлені вище значення і hal означає галоген, наприклад, Cl або Br , з утворенням відповідної сполуки формули I;

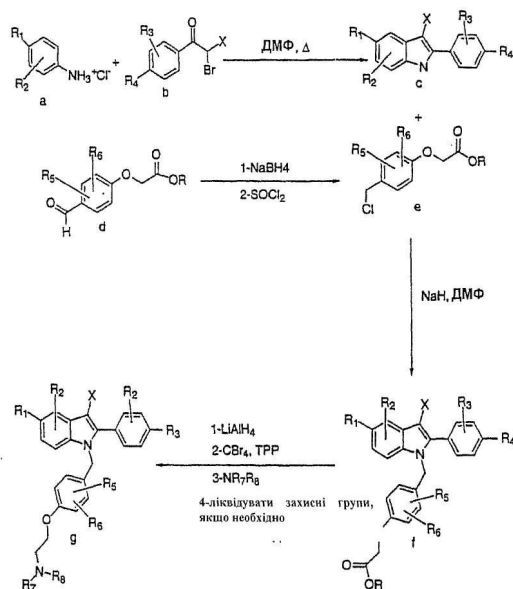
якщо потрібно, захист будь-яких реакційноздатних груп-замісників під час кожного описаного вище способу і видалення захисту; і

якщо потрібно, перетворення присутньої фенольної групи, в фосфат, сульфат, сульфамат або сульфатний складний ефір; і, крім того, якщо потрібно, перетворення сполуки формули I в фармацевтично прийнятну сіль.

Способи

Сполуки даного винаходу можуть бути синтезовані в загальному вигляді у відповідності зі схемою 1, приведеною нижче.

Схема 1

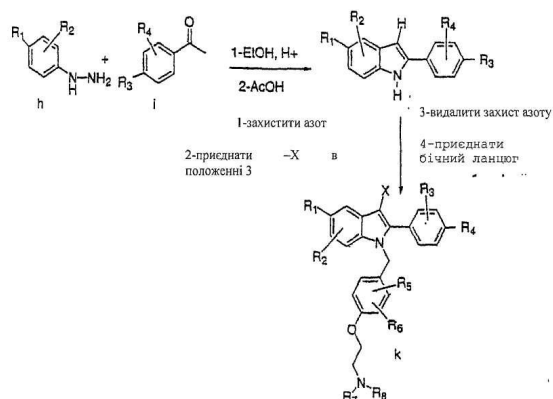


Початковий синтез індолу виконують нагріванням відповідним чином заміщеного альфа-бромкетону (b) з необхідним аніліном (a) в ДМФ з отриманням індолу (c). Потім цей продукт алкілюють бензилхлоридом (e) з отриманням заміщеного індолу (f). Бензилхлорид (e) може бути легко отриманий з альдегіду (d) в 2 стадії, як показано. Продукт (g) може бути отриманий з (f) відновленням складного ефіру, перетворенням спирту в бромід, заміщенням броміду необхідним аміном у відповідному розчиннику, такому як ТГФ або ДМФ і, нарешті, видаленням захисних груп, якщо потрібно. Видалення захисних груп є необхідним, коли R_1 або R_2 або обидва є захищеним фенолом.

Переважаючою захисною групою є бензильна група, яка може бути легко видалена декількома загальноприйнятими способами, зокрема, гідрогенолізом.

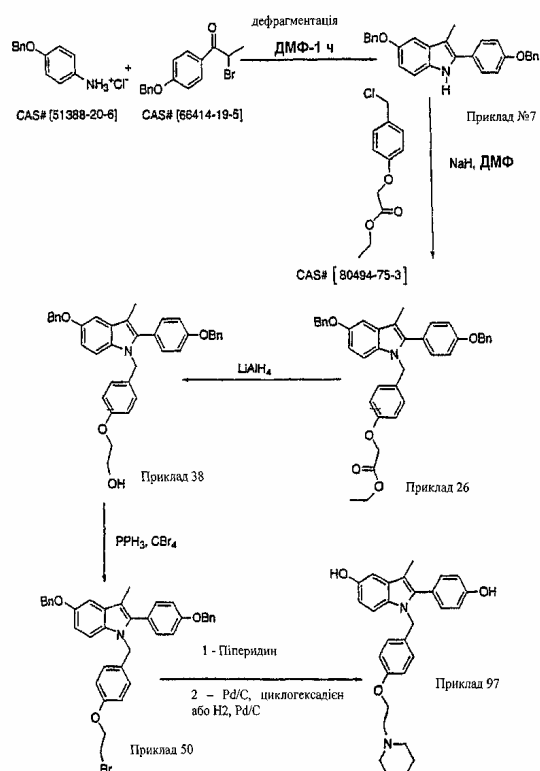
Для синтезу сполук з X , що є H , галогеном, трифторметилом, ціано, нітро, може бути переважним альтернативний синтез, показаний на схемі 2. Утворення галогенів в положенні 3 може бути легко здійснено за допомогою таких реагентів, як N -хлорсукцинамід, N -бромсукцинамід або N -йодсукцинамід. Отримана 3-йодиндольна сполука може бути використана як попередник для 3-трифторметилсполуки за допомогою реакції поєднання з використанням паладієвого каталізатора і бістрифторметилтруті (II). Сполука з ціаногрупою в положенні 3 може бути отримана електрофільним ціануванням, або альтернативно положення 3 може бути формільовано (наприклад, сіллю форміліміна), потім формільну групу перетворюють в оксим і потім дегідрують до нітрилу. Альтернативно, 3-ціаносполука може бути синтезована реакцією 3-незаміщеного індолу з хлорсульфонілізоціанатом і потім триетиламіном. Сполука з нітрогрупою в положенні 3 може бути отримана обробкою індолу нітритом натрію і оцтовою кислотою. Фахівцями в даній області зрозуміло, що ці способи не є обмежувачими, а доступні і інші шляхи синтезу.

Схема 2



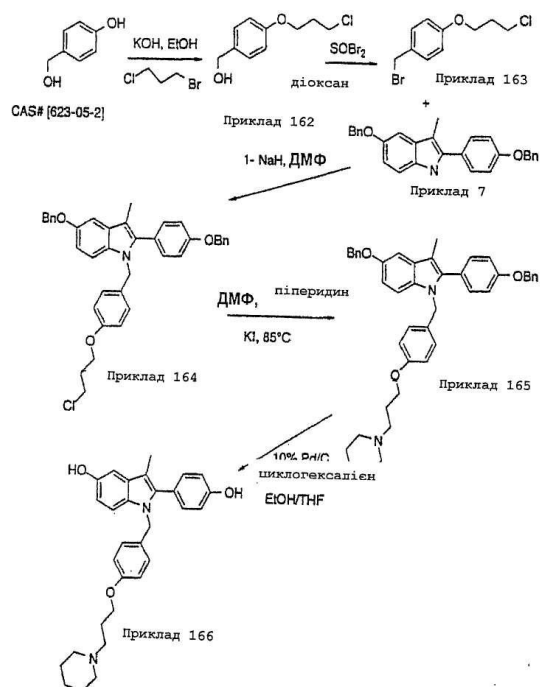
Синтез вибраних репрезентативних прикладів дається в наступних схемах:

Схема 3



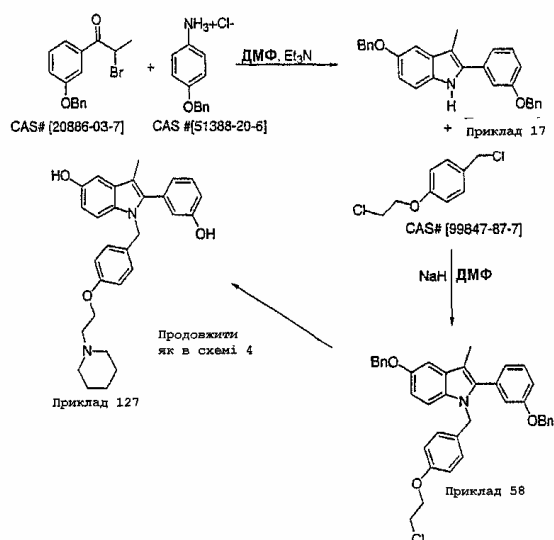
Синтез аналогів з 3-вуглецевим ланцюгом (приклад №166) між киснем і основним аміном може бути виконаний, як показано на схемі 4.

Схема 4



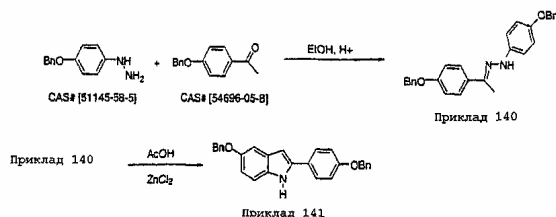
Синтетична процедура, яка показана на схемі 4, може бути використана для сполук з двома вуглецевими ланцюгами аналогічно прикладу №97 на схемі 3. Це показано на схемі 4a для синтезу прикладу №127.

Схема 4a



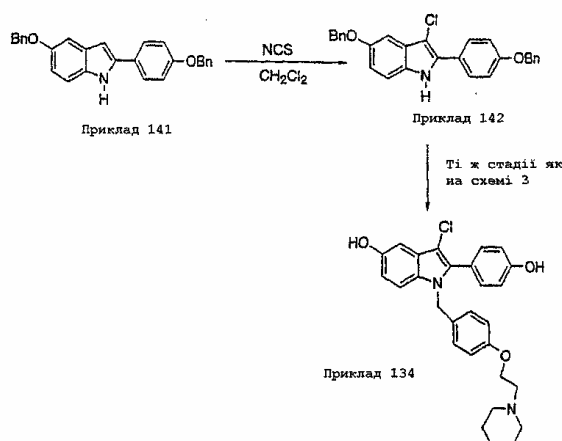
Синтез індолів з альтернативними замісниками (CN, Cl) в положенні 3 індолу в обох випадках використовує 3-незаміщений індол №141 як попередник. Індол синтезують за способом Фішера з використанням гідразону, отриманого при конденсації 4-бензилоксиацетонфенону CAS № [54696-05-8] і 4-бензилоксифенілгідразину CAS № [51145-58-5]. Гідразон №140 потім циклізують в оцтовій кислоті з використанням хлориду цинку для отримання необхідного індолу No.141. Цей синтез можна бачити на схемі 5.

Схема 5



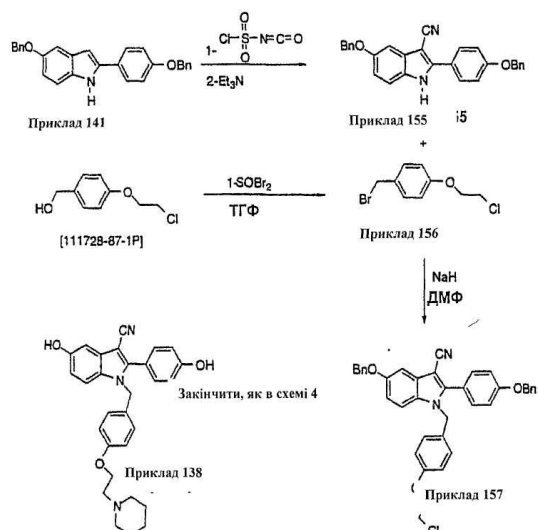
Синтез 3-хлоріндолних сполук демонструється для прикладу №134 і показаний, *infra*, на схемі 6. Індол №141 зі схеми 5 хлорують N-хлорсукцинамідом. 3-хлоріндол №142, отриманий таким чином, використовують для отримання кінцевого продукту аналогічно тому, як показано на схемі 3.

Схема 6



3-ціаноаналоги синтезують з індолу-попередника №141, як показано на схемі 7. Реакція індолу-попередника №141 з хлорсульфонілізоціанатом з подальшим доданням триетиламіну дає 3-ціаноіндол №155. Бічний ланцюг може бути створена перетворенням бензилового спирту CAS № [111728-87-1] в бензилбромід №156 з використанням тіонілброміду в ТГФ. Цей індол алкілюють бічним ланцюгом в ДМФ з використанням гідриду натрію з отриманням проміжного продукту №157. Потім цей продукт може бути перетворений в кінцевий продукт №138 аналогічно тому, як показано на схемі 4.

Схема 7



Сполуки формули (I) є частковими антагоністами естрогену і виявляють високу афінність відносно рецептора естрогену. Однак, в протилежність багатьом естрогенам, ці сполуки не спричиняють збільшення сирової ваги матки. Ці сполуки є антиестрогенними в матці і можуть повністю протидіяти трофічним ефектам антагоністів естрогену в тканині матки. Ці сполуки застосовні в лікуванні і попередженні патологічних станів або синдромів, які викликані або пов'язані з недостатністю естрогенів. Тканинна селективність дозволяє використати їх для бажаної естрогенної активності в деяких тканинах, таких як кістка, з одночасним обмеженням цієї активності в інших тканинах, таких як тканина матки.

Естрогени, що застосовуються в композиціях даного винаходу, включають естрон, естріол, еквілін, естрадієн, еквіленін етинілестрадіол, 17β -естрадіол, 17α -дигідроеквіленін, 17β -дигідроеквіленін (Патент US 2 834 712), 17α -дигідроеквілін, 17β -дигідроеквілін, менстранол і кон'юговані естрогенні гормони, такі як гормони в продуктах Premarin® Wyeth-Ayerst Laboratories.) Фітоестрогени, такі як еквол або ентолактон, можуть бути також використані в композиціях і способах даного винаходу.

Переважаючий варіант даного винаходу включає фармацевтичні композиції і способи лікування, що використовують кон'юговані естрогенні гормони, такі як гормони в продуктах Premarin® Wyeth-Ayerst Laboratories, з однією або декількома сполуками формули (I), перерахованими тут.

Етерифіковані естрогени, такі як Solvay Pharmaceuticals, Inc., що продаються під товарною назвою Estratab®, можуть бути також використані з композиціями даного винаходу. Переважними для застосування з даним винаходом є також солі застосовних естрогенів, найбільш переважно солі натрію. Прикладами цих переважних солей є натрій-естронсульфат, натріоеквілінсульфат, натрій 17α -дигідроеквілінсульфат, натрій 17α -естрадіолсульфат, натрій-дельта-8,9-дигідроестрон-сульфат, натрій-еквіленінсульфат, натрій- 17β -дигідроеквілінсульфат, натрій 17α -дигідроеквіленінсульфат, натрій- 17β -естрадіолсульфат, натрій- 17β -дигідроеквіленінсульфат, естрон-3-натрій-сульфат, еквілін-3-натрій-сульфат, 17α -дигідроеквілін-3-натрій-сульфат, 3β -гідроксестра-5(10), 7-дієн- $17\text{-OH-3-натрій-сульфат}$, 5α -прегнан- 3β -20R-діол-20-натрій-сульфат, 5α -прегнан- 3β , 16α -діол-20-ОН-3-натрій-сульфат, дельта(8,9)-дигідроестрон-3-натрій-сульфат, естра- 3β , 17α -діол-3-натрій-сульфат,

Збета-гідроксиестр-5(10)-єн-17-он-3-натрій-сульфат або 5альфа-прегнан-Збета, 16альфа, 20R-тріол-3-натрій-сульфат. Переважні солі естрогену включають, але не обмежуються ними, солі натрію і солі піперинової кислоти (піператні солі).

Сполуки даного винаходу формули (I) є тканинно селективними сполуками, що мають здатність поводитися подібно агоністам естрогенів, наприклад, знижуючи холестерин і запобігаючи розрідженню кістки, або подібно антагоністам естрогенів. Таким чином, ці сполуки в композиціях даного винаходу застосовні для лікування багатьох хвороб, в тому числі остеопорозу, гіпертрофії передміхурової залози, безплідності, раку молочної залози, ендометріальної гіперплазії, ендометріального раку, ендометріозу, кістозної залозистої гіперплазії, гіперплазії матки, гіперплазії шийки матки, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, серцево-судинного захворювання, контрацепції, хвороби Альцгеймера і меланоми. Композиції даного винаходу можуть бути також використані для лікування розрідження кістки, що є наслідком повторного остеопорозу, в тому числі розрідження, що класифікується як ендокринний за природою, в тому числі надлишку, що є наслідком глюкокортикоїдів, гіперпаратиреозу, гіпертиреозу, гіпогонадізму, гіперпролактинемії і цукрового діабету. Розрідження кістки може бути також індуковане лікарськими засобами, наприклад, розрідження, що є наслідком лікування гепарином, споживання алкоголю або застосування тютюну, барбітуратів або кортикостероїдів. Індуковане лікарськими засобами розрідження кістки може також походити від лікування гонадотропін вивільняючим гормоном (GnRH або LHRH) або синтетичними антагоністами або агоністами GnRH, такими як ін'єкційний препарат ацетату лейпроліду, що продається TAP Pharmaceuticals Inc. під товарною назвою LUPRON®, або імплантат ацетату гoserеліну, що продається Zeneca Pharmaceuticals під товарною назвою Zoladex®. Таке розрідження кістки може бути також наслідком нерухомості індивідуума, хронічної ниркової недостатності, синдрому малабсорбції (недостатність всмоктування), хвороби печінки, хронічної обструктивної хвороби легень (ХОБЛ), ревматоїдного

Крім того, ці композиції можуть бути використані для гормональної замісної терапії постклімактеричних жінок або в інших станах з недостатністю естрогенів, коли було б сприятливим поповнення естрогенів. Симбіотична активність сполук і естрогену (естрогенів) даних способів лікування представляє інтерес, зокрема, в подоланні небажаних наслідків естрогенної терапії, таких як раптова сильна кровотеча і/або надмірна стимуляція ендометрію, які можуть приводити до ендометріальної гіперплазії або ендометріозу. Ці композиції можуть, отже, бути використані в способах лікування або попередження надмірної естрогенної стимуляції матки у ссавця.

Композиції даного винаходу можуть бути також використані в способах лікування розрідження кістки, яке може бути наслідком порушення балансу в утворенні нових кісткових тканин і резорбцією (розсмоктуванням) старих тканин індивідуума, що приводить до загальної втрати кісткової тканини. Подібне зниження кісткової тканини відбувається у великому діапазоні індивідуумів, зокрема, у постклімактеричних жінок, жінок, які були піддані гістеректомії, видаленню матки з придатками, жінок, які проходять або які проходили тривалу кортикостероїдну терапію, жінок, що мають дисгенезію гонад, і жінок, що страждають від синдрому Кушинга. Особливі потреби в заповненні кісткової тканини можуть бути також задоволені з використанням цих композицій у індивідуумів з переломами кісток, дефектними кістковими структурами і пацієнтів, що піддаються пов'язаним з кістками операціям і/або імплантації протеза. Крім вищеписаних проблем, ці композиції можуть бути використані в лікуванні остеоартриту, хвороби Педжета, остеомалії, розм'якшення кісток, ендометріального раку, множинної мієломи (хвороби Капера) і інших форм ракових захворювань, що впливають згубний чином на тканини кісток. Зрозуміло, що способи лікування захворювань, перерахованих тут, передбачають введення індивідууму, потребуючому подібного лікування, фармацевтично ефективною кількістю одної або декількох сполук формул (I) або їх фармацевтично прийнятної солі, разом з терапевтично необхідною кількістю естрогену. Даний винахід включає в себе також фармацевтичні композиції, що використовують одну або декілька даних сполук, і/або їх фармацевтично прийнятних солей, разом з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами і т.д.

Естрогени регулюють ряд фізіологічних процесів. Первинні тканини-мішені для естрогенів включають статеві шляхи (яєчник, матку, піхву), тканину молочної залози, скелет, серцево-судинну систему і центральну нервову систему (ЦНС). Зменшення естрогенних гормонів в кровотоці приводить до ряду змін. Відбувається припинення репродуктивної функції з супутніми аменореєю, атрофією матки і збільшенням сухості піхви (відсутністю кератинізації). Тканина молочної залози стає відносно неактивною. Спостерігається збільшення швидкості втрати кісткової маси (2-7%) в порівнянні з нормальними 0,5-1,0%/рік, що спостерігається у всіх індивідуумів після досягнення віку 35 років. Має місце зміна профілю ліпідів із збільшеннями ліпопротеїну низької щільності (LDL) і зменшеннями ліпопротеїну високої щільності (HDL), що звичайно вимірюються, і пов'язаний з цією зміною підвищений ризик серцево-судинного випадків (серцевого нападу, мозкового удару). Зміни в центральній нервовій системі включають в себе збільшення вазомоторних симптомів ("припливів") і потенційні зміни в пізнанні і пам'яті.

Естрогенна замісна терапія (ERT) нормалізує деякі з цих змін, зокрема, зміни, пов'язані з серцево-судинною системою (знижує LDL, збільшує HDL, знижує ризик серцевого нападу), скелетом (підтримка кісткової маси, зниження ризику переломів) і центральною нервовою системою (зменшує частоту і тяжкість "припливів"). Хоч статеві шляхи і відповідають на цю терапію, не всі реакції у відповідь є позитивними. Що стосується позитивної сторони, то меншає сухість піхви. Однак, негативні реакції у відповідь матки включають гіпертрофію і гіперплазію, разом з подібною менструаціям кровотечею. Є також дія на молочну залозу і

існують дані про кореляцію терапії з використанням екзогенних естрогенів із збільшенням ризиком раку молочної залози.

Сьогодні жінкам з інтактною маткою звичайно не прописують тільки естрогени, але прописують естрогени в комбінації з прогестинами для зменшення стимуляції матки. Хоч ризик ендометріального раку меншає до рівнів контролів, не оброблених гормонами, інші побічні ефекти прогестинів знижують частоту згоди жінок на гормональну замісну терапію.

Тканинноселективні естрогенні (TSE) сполуки даного винаходу забезпечують позитивні скелетні і серцево-судинні впливи, подібні впливу естрогенів, без негативних ефектів, пов'язаних з маткою і молочною залозою. Комбінації TSE і естрогенів виробляють позитивні ефекти естрогенів на ЦНС, кістки і серцево-судинну систему, причому така комбінація забезпечує додаткові або адитивні ефекти на кістковій і серцево-судинній системі. Основною змінною є здатність TSE інгібувати естрогенні впливи на матку і молочну залозу, які є двома головними негативними ефектами "нестримуваних" естрогенів.

Зрозуміло, що доза, схема введення і спосіб введення сполук формули (I) будуть мінятися відповідно до захворювання і індивідуума, що проходить лікування, і будуть визначатися лікуючим лікарем. Переважно, введення одної або декількох сполук починається при низькій дозі і доза збільшується доти, поки не досягаються бажані ефекти. Подібним чином, повинне бути зрозуміло, що доза (доза) естрогену (естрогенів), що використовуються в даних композиціях, будуть вибиратися відповідно до загальноприйнятих способів. Найбільш переважно, ця доза повинна бути піддана моніторингу для досягнення необхідного результату з мінімальною необхідною кількістю естрогену (естрогенів).

Ефективне введення сполук формули (I) може досягатися при дозі від приблизно 0,01мг/день до приблизно 1000мг/день. Переважним є введення від приблизно 1мг/день до приблизно 600мг/день у вигляді однієї дози або у вигляді двох або більш розділених загальних доз. Найбільш переважно, добова доза знаходиться між приблизно 1мг/день і приблизно 150мг/день. Такі дози можуть вводитися будь-яким способом, застосовним в доставці цих активних сполук реципієнту, в тому числі перорально, парентерально (в тому числі внутрішньочеревною, внутрішньочеревною і підшкірною ін'єкціями, за допомогою імплантатів і т.д.), інтравагінально і трансдермально. Для цілей цього опису, мається на увазі, що трансдермальні введення включають в себе всі введення через поверхню тіла і внутрішні вистілки проходів тіла, в тому числі епітеліальні тканини і тканини слизової оболонки. Такі введення можуть проводитися з використанням сполук даного винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей в лосьйонах, кремах, пінних сумішах, пластирях, суспензіях, розчинах і супозиторіях (ректальних і вагінальних).

Пероральні композиції, що містять активні сполуки формули (I), можуть містити будь-які загальноприйнятні пероральні форми, в тому числі таблетки, капсули, трансбуккальні форми, пастилки, коржики і пероральні рідини, суспензії або розчини. Капсули можуть містити суміші активної сполуки (активних сполук) з інертними наповнювачами і/або розчинниками, такими як фармацевтично прийнятний крохмаль (наприклад, кукурудзяний, картопляний і маніоковий крохмаль), цукор, синтетичні підсолоджуючі агенти, порошкоподібні целюлози, такі як кристалічна і мікрокристалічна целюлоза, мука, желатин, камеді і т.д. Застосовні композиції таблеток можуть бути приготовані загальноприйнятими способами пресування, мокрої грануляції або сухої грануляції і використовувати фармацевтично прийнятні розчинники, зв'язуючі агенти, змашуючі агенти, дезінтегрує, суспендує або стабілізує агенти, в тому числі, але не тільки, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк, лаурилсульфат натрію, мікрокристалічну целюлозу, кальційкарбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин, альгінову кислоту, аравійську камедь, ксантанову камедь, цитрат натрію, комплексні силікати, карбонат кальцію, гліцин, декстрин, сахарозу, сорбіт, дикальційфосфат, сульфат кальцію, лактозу, каолін, маніт, хлорид натрію, тальк, сухий крохмаль і порошкоподібний цукор. Пероральні композиції, описані тут, можуть використовувати стандартні композиції із затриманим або пролонгованим часом вивільнення лікарського засобу для зміни абсорбції активної сполуки (сполук). Композиції супозиторіїв можуть бути приготовані з традиційних матеріалів, в тому числі какаоового масла, з доданням або без додання воску для зміни точки плавлення супозиторію, і гліцерину. Водорозчинні основи для супозиторіїв, такі як поліетиленгліколи різної молекулярної маси, також можуть бути використані.

Має бути зрозуміло, що естроген даного винаходу повинен вводитися в дозах загальноприйнятої схеми прийому лікарського засобу, відповідно до толерантності до нього реципієнта і конкретним планом лікування або підтримки. Сполуки формул (I), приведені тут, будуть вводитися в кількості, необхідній для вияву агоністичної або антагоністичної дії відносно активності естрогену (естрогенів) композиції до необхідного рівня. У разі застосування кон'югованих естрогенів, USP, переважно, щоб добова доза складала від 0,1мг до 5,0мг, більш переважно між приблизно 0,3мг і приблизно 2,5мг, найбільш переважно між приблизно 0,3мг і приблизно 1,25мг/день. Для местранолу або етинілестрадіолу добова доза може бути від приблизно 1мкг до приблизно 0,15мг/день і доза від приблизно 1мкг до приблизно 0,3мг/день може бути використана для етинілестрадіолу, переважно між приблизно 2мкг і приблизно 15мг/день етинілестрадіолу.

Сполуки даного винаходу можуть бути приготовані в нерозбавленому вигляді або з фармацевтичним носієм для введення, частка якого визначається розчинністю і хімічною природою даної сполуки, вибраної шляхом введення і стандартною фармакологічною практикою. Фармацевтичний носій може бути твердим або рідким.

Твердий носій включає одну або декілька речовин, які можуть також діяти як поліпшуючі смак і запах агенти, змашуючі речовини, солюбілізатори, суспендує агенти, наповнювачі, речовини, що ковзають, допоміжні полегшуючі пресування засоби, зв'язуючі або дезінтегрує таблетки агенти; він може бути також інкапсулюючим матеріалом. У порошках, носій є тонкоподрібненою твердою речовиною, яка знаходиться в суміші з тонкоподрібненим активним інгредієнтом. У таблетках, активний інгредієнт змішують з носієм, що має необхідні для пресування властивості, у відповідних співвідношеннях і пресують з отриманням бажаної форми і розміру. Порошки і таблетки переважно містять до 99% активного інгредієнта. Відповідні тверді носії включають в себе, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, декстрин, крохмаль, желатин, целюлозу, метилцелюлозу, натрій-карбоксі-метилцелюлозу, полівінілпіролідон, низькоплавкі види

воску і іонообмінні смоли.

Рідкі носії використовують в приготуванні розчинів, суспензій, емульсій, сиропів, еліксирів і композицій, що знаходяться під тиском. Активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований в фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому як вода, органічний розчинник, суміш обох або фармацевтично прийнятні масла або жири. Рідкий носій може містити інші відповідні фармацевтичні добавки, такі як солюбілізатори, емульгатори, буфери, консерванти, підсолоджуючі речовини, поліпшуючі смак і запах агенти, суспендуючі агенти, загущуючі агенти, барвники, регулятори в'язкості, стабілізатори або осморегулятори. Відповідні приклади рідких носіїв для перорального і парентерального введення включають в себе воду (що частково містить добавки, описані вище, такі як, наприклад, похідна целюлоза, переважно розчин натрій-карбоксиметилцелюлози), спирти (в тому числі одноатомні і багатоатомні спирти, наприклад, гліколі) і їх похідні, лецитини і масла (наприклад, фракціоноване кокосове масло і арахісове масло). Для парентерального введення носій може бути також масляним ефіром, таким як етилолеат і ізопропілміристат. Стерильні рідкі носії застосовні в стерильних композиціях в рідкій формі для парентерального введення. Рідкий носій для композицій, що знаходяться під тиском може бути галогенованим вуглеводнем або іншим фармацевтично прийнятним пропелентом.

Рідкі фармацевтичні композиції, які є стерильними розчинами або суспензіями, можуть бути використані, наприклад, за допомогою внутрішньом'язової, внутрішньочеревинної або підшкірної ін'єкції. Стерильні розчини можуть бути також введені внутрішньовинно. Сполуки даного винаходу можуть також вводитися перорально в формі рідкої або твердої композиції.

Сполуки даного винаходу можуть вводитися ректально або вагінально в формі загальноприйнятних супозиторіїв, кремів, гелів і т.д. Для введення внутрішньоносовою або внутрішньобронхіальною інгаляцією або інсуфляцією сполук даного винаходу готують у вигляді водного або частково водного розчину, який потім може використовуватися в формі аерозолі. Сполуки даного винаходу можуть також вводитися черезшкірно за допомогою застосування черезшкірного пластиру, що містить активну сполуку і носій, який є інертним для даної активної сполуки, є нетоксичним для шкіри і робить можливою доставку цього агента для системної абсорбції в кровотік через шкіру. Цей носій може мати ряд форм, таких як креми і мазі, пасти, гелі і герметичні пристрої. Креми і мазі можуть бути в'язкими рідкими або напівтвердими емульсіями типу масло-в-воді або типу вода-в-маслі. Можуть бути також придатними пасти, що складаються з абсорбуючих порошків, диспергованих в петролатумі або гідрофільному петролатумі, що містить активний інгредієнт. Різні герметичні пристрої можуть бути використані для вивільнення активного інгредієнта в кровотік, такі як напівпроникна мембрана, що покриває резервуар, що містить активний інгредієнт з носієм або без носія, або матрикс, що містить активний інгредієнт. Інші герметичні пристрої відомі в літературі.

Необхідні дози міняються в залежності від конкретних композицій, що використовуються, шляху введення, важкості представлених симптомів і конкретного лікування суб'єкта, що проводиться. Лікування повинне звичайно починатися з малих доз, більш низьких, ніж оптимальна доза даної сполуки. Після цього дозу збільшують доти, поки не досягається оптимальна дія при даних обставинах; точні дози для перорального, парентерального, трансдермального введення, ректальних або вагінальних супозиторіїв або внутрішньоносових або внутрішньобронхіальних і інших введень будуть визначатися лікарем на основі досвіду, отриманого при лікуванні конкретного індивідуального суб'єкта. Переважно, фармацевтична композиція знаходиться в уніфікованій (стандартній) дозованій формі, наприклад, у вигляді таблеток або капсул. У такій формі, композиція розділена на утримуючі уніфіковану дозу відповідні кількості активного інгредієнта; уніфіковані дозовані форми можуть бути упакованими композиціями, наприклад, упакованими в пакетики порошками, флаконами, ампулами, заздалегідь заповненими шприцами або саше, що містять рідини. Уніфікована дозована форма може бути, наприклад, самою капсулою або таблеткою або вона може бути відповідною кількістю будь-яких подібних композицій в формі упаковок.

Сполука (сполуки) формули (I) і естроген (естрогени) даних композицій можуть бути в окремих дозованих одиницях, таких як окремі пілюлі, таблетки, порошки і т.д., або об'єднані в одну композицію. Після визначення оптимальних доз для сполук формули (I) і естрогенів цих композицій, може бути переважним включення обох в одну композицію для забезпечення легкості введення. Повинно бути також зрозуміло, що описані тут композиції можуть містити і можуть не містити інші фармацевтично активні компоненти.

Розчинники, що використовуються для описаних тут реакцій, були безводними розчинниками Aldrich Sure Seal™ без додаткового очищення. Реагенти були звичайно Aldrich і їх використали без додаткового очищення. Всі реакції проводили в атмосфері азоту. Хроматографію проводили з використанням силікагелю 230-400меш (Merck Grade 60, Aldrich Chemical Company). Тонкошарову хроматографію проводили з пластинками з силікагелем Silica Gel 60 F₂₅₄ і ¹H-ЯМР-спектри отримували на приладі Bruker AM-4 00 в ДМСО і хімічні зсуви приведені в мільйонних частках (м.ч.). Точки плавлення визначали на приладі Thomas-Hoover і вони є некоректованими. ІЧ-спектри реєстрували на дифракційній решітці Perkin Elmer або спектрофотометрах Perkin Elmer 784. Масспектри реєстрували на масспектрометрах Kratos MS 50 або Finnigan 8230. Елементні аналізи отримували за допомогою елементного аналізатора Perkin Elmer. Аналітичні величини для сполук з повідомленим аналізом CHN мали відмінності 0,4% від теоретичних величин.

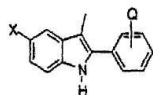
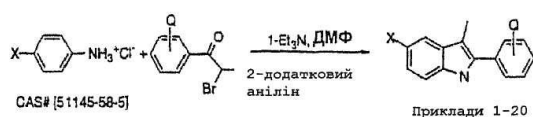
Синтез α-бромкетонів

Спосіб а

Синтез альфа-бромкетонів виконують звичайно простим розчиненням початкового фенілкетону в етиловому ефірі (0,05-0,10М) і доданням по краплях при кімнатній температурі 1,1 еквівалента броду. Реакцію можна піддавати моніторингу за допомогою ТШХ на споживання початкових матеріалів. Реакцію обробляють промиванням водним розчином бікарбонату натрію і потім 10% водним розчином сульфату натрію. Ефірний шар промивають насиченим розчином солі і сушать над сульфатом магнію. Концентрування реакційної суміші звичайно дає бромкетони з хорошим виходом і хорошою чистотою. Ці бромкетони беруться "як такі" (без очищення або характеристики) для наступної стадії.

3- метиліндоли

Схема 8



Таблиця 1

Приклад №	X	Q
1	H	H
1a	F	Obn
2	H	4'-Obn
6	Obn	4'-OEt
7	Obn	4'-OBn
8	Obn	4'-F
9	Obn	3'-OMe, 4'-Obn
10	Obn	3', 4'-OCH ₂ O-
11	Obn	4'-O-iPr
12	Obn	4'-O-Cp
13	OBn	4'-CF ₃
14	OBn	4'-CH ₃
15	OBn	4'-Cl
16	OBn	2'-OMe, 4'-Ome
17	OBn	S'-Obn
18	OBn	4'-OBn, 3'-F
19	OBn	3'-Ome
20	OEn	4'-OCF ₃

Спосіб 1, проілюстрований для прикладу №7

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Колбу завантажували гідрохлоридом 4-бензилоксифенілу CAS № [51145-58-5] (45г, 0,23моль), 4'-бензилокси-2-бром-фенілпропіофеноном CAS № [66414-19-5] (21г, 0,066моль) і 50мл ДМФ. Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури і потім розподіляли між 250мл EtOAc і 100мл 1 н HCl (водн.). EtOAc шар промивали NaHCO₃ (водн.) і насиченим розчином солі, потім сушили над MgSO₄. Розчин концентрували і залишок вміщували в CH₂Cl₂ і додавали гексани для осадження 25г неочищеної твердої речовини. Тверду речовину розчиняли в CH₂Cl₂, упарювали, поміщали на силікагель і хроматографували з використанням суміші CH₂Cl₂/гексан (1:5) з отриманням 9,2г рудувато-коричневої твердої речовини (33%); т.пл. 150-152°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,88 (с, 1H), 7,56 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,48 (д, 4H, J=7/9Гц), 7,42-7,29 (м, 6H), 7,21 (д, 1H, J=7,0Гц), 7,13 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,08 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,94 (дд, 1H, J=8,8, 2,4Гц), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 2,33 (с, 3H); ІЧ (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 см⁻¹; МС еі m/z 419.

Спосіб 2 (показаний на схемі 8), також проілюстрований для прикладу №7

Реагенти, що використовуються, були такими ж, що і в способі 1, за винятком додаткового використання в даному способі триетиламіну. Бромкетон CAS № [66414-19-5] (50,0г, 0,16моль) в 200мл ДМФ обробляли гідрохлоридом аніліну CAS № [51145-58-5] (44г, 0,22моль) і реакцію продували азотом протягом приблизно 10 хвилин. Додавали триетиламін (54,6мл) і реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 2 годин. ТСХ-аналіз (EtOAc/гексан) показує, що початковий матеріал зникає з утворенням більш полярної плями. Реакційній суміші давали вихолонуті і додавали ще 48г гідрохлориду аніліну. Реакційну суміш нагрівали до 150°C протягом 2 годин. Додавали ще 5г гідрохлориду аніліну і реакційну суміш нагрівали при 150°C ще протягом 30 хвилин. Реакційній суміші давали вихолонуті до кімнатної температури і потім її виливали в приблизно 1,5 л води і екстрагували 2л етилацетату. Тверді речовини розчиняли в додатковій кількості етилу-ацетату при необхідності. Етилацетатний шар промивали 1 літром 1н розчину NaOH (водн.), 1 літром води, насиченим розчином солі, потім сушили над сульфатом магнію і фільтрували. Органічні шари концентрували з отриманням неочищеної твердої речовини, яку перемішували з 500мл метанолу і фільтрували. Потім тверду речовину перемішували з 500мл етилового ефіру і фільтрували. Тверду речовину перемішували альтернативно з метанолом і ефіром до білуватого забарвлення і воно мало точку плавлення, однакову з точкою плавлення, приведеною для №7 в способі 1. Реакція дає 36 г продукту.

Фізичні дані для індолів

Наступні 3-метиліндоли (№1-№20) синтезували відповідно до показаної на схемі 2 процедури з використанням способу 2 із застосуванням відповідним чином заміщених бромкетонів (отриманих, як описано

вище) і анілінів (комерційно доступних: Aldrich) як початкових матеріалів.

Приклад 1

2-феніл-3-метил-1H-індол

Т.пл.=90-94°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 11,13 (с, 1H), 7,68-7,4 (м, 2H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 1H), 7,03-6,97 (м, 1H), 2,40 (с, 3H); MS el m/z 207 (M+).

Приклад №1а

5-фтор-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=143-146°C.

Приклад 2

2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=118-120°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 11,03 (с, 1H), 7,57 (дд, 2H, J=2,0Гц, 6,6Гц), 7,48-7,46 (м, 3H), 7,44-7,28 (м, 4H), 7,18-7,11 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 7,0-6,95 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 2,36 (с, 3H); MS el m/z 313(M+).

Приклад 3

5-бензилокси-2-феніл-3-метил-1H-індол

Т.пл.=141-144°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,98 (с, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,51-7,44 (м, 4H), 7,42-7,28 (м, 4H), 7,23 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,80 (д, 1H, J=6,0Гц), 5,10 (с, 2H), 2,36 (с, 3H); MS el m/z 313 (M+).

Приклад 4

5-бензилокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=158°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,85 (шс, 1H), 7,56 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,48 (д, 2H, J=8,3Гц), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,21 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,09-7,04 (м, 3H), 6,79 (дд, 1H, J=8,8Гц), 5,11 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); ІЧ (KBr) 3400, 2900, 1610см⁻¹; MS el m/z 343 (M+); CHN розрах. для C₂₃H₂₁NO₂+0,25 H₂O.

Приклад 5

5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=139-142°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,85 (с, 1H), 7,57 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 2H, J=6,8Гц), 6,95 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,71 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,4Гц), 3,80 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); MS el m/z 267 (M+); CHN розрах. для C₁₇H₁₇NO₂.

Приклад 6

5-бензилокси-2-(4-етоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=143-145°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,86 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, J=8,5Гц), 7,46 (д, 2H, J=7,3Гц), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H), 7,03 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,4Гц), 5,10 (с, 2H), 4,07 (кв, 2H, J=6,8Гц), 2,32 (с, 3H), 1,34 (т, 3H, J=7,0Гц); MS el m/z 357(M+).

Приклад 8

5-бензилокси-2-(4-фторфеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.132°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 11,0 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 2H), 7,41-7,31 (м, 5H), 7,23 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,82 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,11 (с, 2H), 2,34 (с, 3H); MS el m/z 331; CHN розрах. для C₂₂H₁₈FNO.

Приклад 9

5-бензилокси-2-(4-бензилокси-3-метоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=155-158°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,88 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 4H), 7,41-7,35 (м, 6H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,14 (з, 2H), 7,08 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,4Гц), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); MS el m/z 449 (M+).

Приклад 10

2-бензо[1.3]діоксол-5-ил-5-бензилокси-3-метил-1H-індол

Т.пл.=142-145°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,86 (с, 1H), 7,48 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,40-7,30 (м, 3H) / 7,20 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 3H), 6,78 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,06 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); MS el m/z 357 (M+); CHN розрах. для C₂₃H₁₉NO₃.

Приклад 11

5-бензилокси-2-(4-ізопропоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.136-138°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,86 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,50-7,47 (д, 2H, J=7,3Гц), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,06 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,02 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,77 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 5,10 (с, 2H), 4,68-4,62 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,28 (д, 6H, J=6,0Гц); MS el m/z 371 (M+).

Приклад 12

5-бензилокси-2-(4-циклопентилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=161-167°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,85 (с, 1H), 7,53 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,4Гц), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,20 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,07 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,01 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,2Гц), 5,10 (с, 2H), 4,88-4,84 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 4H), 1,64-1,52 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400, 2920, 1600см⁻¹; MS el m/z 397 (M+); CHN розрах. для C₂₇H₁₇NO₂+0,25 H₂O.

Приклад 13

5-бензилокси-2-(4-трифторметилфеніл)-3-метил-1H-індол

¹H-ЯМР (DMSO) 11,0 (шс, 1H), 7,87-7,82 (м, 4H), 7,48 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,15 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,87 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,4Гц), 5,12 (с, 2H), 2,41 (с, 3H); CHN розрах. для C₂₃H₁₈F₃NO.

Приклад 14

5-беюилокси-2-(4-метилфеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=144-146°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,91 (с, 1H), 7,56-7,20 (м/10H), 7,08 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,80 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,6Гц), 5,11 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); MS el m/z 327 (M+).

Приклад 15

5-бензилокси-2-(4-хлорфеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=134-136°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 11,04 (с, 1H), 7,65 (д, 2H, J=8,3Гц), 7,53 (д, 2H, J=8,5Гц), 7,47 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J=8,5Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,82 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,11 (с, 1H), 2,35 (с, 3H); ІЧ (KBr) 3380, 1210 см⁻¹; MS el m/z 347 (M+); CHN розрах. для C₂₂H₁₈ClNO₂.

Приклад 16

5-бензилокси-2-(2/4-диметоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Олія; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,58 (с, 1H), 7,50-7,18 (м, 7H), 7,04 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 6,76 (дд, 1H, $J=2,3\text{Гц}$, $8,6\text{Гц}$), 6,69-6,62 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Приклад 17

5-бензилокси-2-(3-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=83-86°C.

Приклад 18

5-бензилокси-2-(4-бензилокси-3-фторфеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=135-137°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,94 (с, 1H), 7,50-7,31 (м, 13H), 7/22 (д, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,10 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$), 6,81 (дд, 1H, $J=8,6\text{Гц}$, $2,2\text{Гц}$), 5,23 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 2,34 (с, 3H); MC el m/z 437 (M+). CHN розрах. для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$.

Приклад 19

5-бензилокси-2-(3-метоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=107-109°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 11,00 (с, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7/43-7,20 (м, 7H), 7,13-7,12 (д, 1H, $J=2,1\text{Гц}$), 6,93-6,90 (дд, 1H, $J=2,3\text{Гц}$, $5,7\text{Гц}$), 6,86-7,82 (дд, 1H, $J=2,3\text{Гц}$, $6,3\text{Гц}$), 5,12 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,38 (с, 3H); I^4 (KBr) 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MC el m/z 343 (M+); CHN розрах. для $\text{C}^{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$.

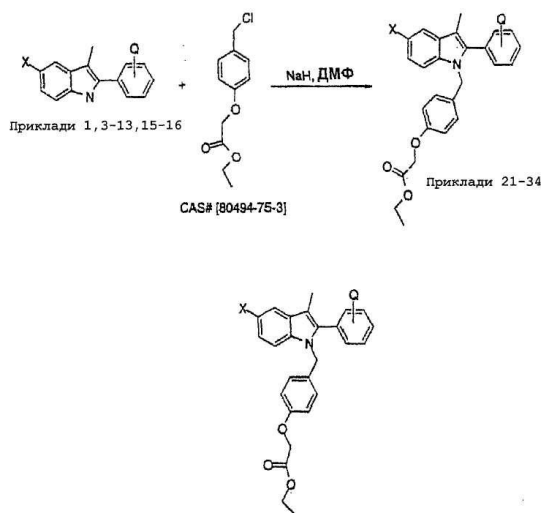
Приклад 20

5-бензилокси-3-метил-2-(4-трифторметоксифеніл)-1H-індол

Т.пл.=127-128°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 11,07 (с, 1H), 7,77-7,74 (дд, 1H, $J=1,8\text{Гц}$, $5,0\text{Гц}$), 7,50-7,48 (д, 4H, $J=8,3\text{Гц}$), 7,42-7,25 (м, 4H), 7,14-7,13 (д, 1H, $J=2,2\text{Гц}$), 6,87-6,83 (дд, 1H, $J=2,3\text{Гц}$, $6,3\text{Гц}$), 5,13 (с, 2H), 2,37 (с, 3H); I^4 (KBr) 3360, 1600 cm^{-1} ; MC el m/z 396 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$.

Етилові ефіри 3-метиліндолоцтової кислоти

Схема 9



Таблиця 2

Приклад №	X	Q
21	H	H
22	Obn	H
23	Obn	4'-OMe
24	OMe	4'-OMe
25	Obn	4'-OEt
26	Obn	4'-OBn
27	Obn	4'-F
28	Obn	J'-OMe' -OBn
29	Obn	4'-O- iPr-
30	Obn	3', 4'-OCH ₂ O-
31	Obn	4'-Ocp
32	Obn	4'-CF ₃
33	Obn	4'-Cl
34	Obn	2'-OMe, 4'-OMe

Експериментальна процедура для синтезу-етилових ефірів

3-метиліндолоцтової кислоти

Спосіб 3, проілюстрований для прикладу №26

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Розчин 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол (приклад індолу №7) (32г, 77ммоль) в ДМФ (0,15л) охолоджували до 0°C і обробляли гідридом натрію (2,2г, 89ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і потім додавали бензилхлорид CAS № [80494-75-3] (29г, 127ммоль) і реакційну суміш

перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом магнію. Етилацетат концентрували і розтирали з ефіром з отриманням 21г білої твердої речовини. Фільтрат концентрували і розтирали з ефіром з отриманням додаткових 7г білої твердої речовини із загальним виходом 28г; т.пл.=129-131°C; ¹H- ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 4H, J=7,2Гц), 7,39 (кв, 4H, J=7,9Гц), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,29 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=9,06 Гц), 7,13-7,09 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,11 (кв, 2H, J=7,2Гц), 2,15 (с, 3H), 1,16 (т, 3H, J=7,2Гц); МС еі m/z 612.

Фізичні дані для етилових ефірів індолів

Наступні продукти алкілювання індолів були отримані у відповідності зі схемою 9 з використанням способу 3 з відповідним чином заміщеним 3-метиліндолом, вибраним з (№1-№16) як початковий матеріал.

Приклад 21

Етиловий ефір {4-[2-феніл-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Олія; ¹H- ЯМР (DMSO) 7,57-7,30 (м, 7H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,77-6,70 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,09 (кв, 2H, J=7,2Гц), 2,20 (с, 3H), 1,15 (т, 3H, J=7,0Гц); МС еі m/z 399 (M+).

Приклад 22

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-феніл-3-метиліндол-1-іл-метил]фенокси}оцтової кислоти

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,40 (м, 10H), 7,22 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,83 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,72 (с, 4H), 5,18 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,10 (кв, 2H, J=7,2Гц), 2,16 (с, 3H), 1,14 (т, 3H, J=7,06 Гц); МС еі m/z 505 (M+).

Приклад 23

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл.=90-96°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 3H) / 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,74 (с, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,11 (кв, 2H, J=7,0Гц), 3,79 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,16 (кв, 3H, J=7,0Гц); ІЧ (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610см⁻¹; MS FAB m/z 536 (M+H+).

Приклад 24

Етиловий ефір {4-[5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтовоїкислоти

Т.пл.=109-113°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,27 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,78-6,70(м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,11 (кв, 2H, J=7,0Гц), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (т, 3H, J=7,1Гц); МС еі m/z 459 (M+).

Приклад 25

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-етоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл.113-115°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,3Гц), 7,40-7,25 (м, 5H), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,01 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,15-4,01 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,33 (т, 3H, J=5,7Гц), 1,16 (т, 3H, J=7,1Гц); МС еі m/z 549 (M+).

Приклад 27

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-фторфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,15 (м, 16H), 5,20 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,13 (кв, 2H, J=7,1Гц), 2,18 (с, 3H), 1,20 (кв, 2H, J=7,1Гц).

Приклад 28

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(3-метокси-4-бензилокси)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,30 (м, 10H), 7,22 (д, 2H, J=9,1Гц), 7,13 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,85-6,70 (м, 6H), 5,17 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,16(т,3H, J=7,0Гц).

Приклад 29

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-ізоксипропоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,7Гц), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,25 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6/99 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8 Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,70-4,60 (м, 3H), 4,10 (кв, 2H, J=7,0Гц), 2,15 (с, 3H), 1,27 (д, 6H, J=5,9Гц), 1,16 (т, 3H, J=7,1Гц); МС еі m/z 563 (M+).

Приклад 30

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(3,4-метилендіоксибензилокси)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,37 (м, 2H-), 7,32 (м, 1H), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,00 (д, 1H, J=7,9Гц), 6,90 (д, 1H, J=5,0Гц), 6,82-6,75 (м, 6H), 6,07 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,10 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (т, 3H, J=7,0Гц); МС еі m/z 549 (M+).

Приклад 31

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-циклопентилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл =96-98°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 1H, J=7,2Гц), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4 Гц), 6,74 (с, 5H), 5,15 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,13 (кв, 2H, J=7,2Гц), 2,15 (с, 3H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,62-1,55 (м, 2H), 1,16 (т, 3H, J=7,0Гц); ІЧ (KBr) 2950, 2890, 1760, 1610см⁻¹; МС еі m/z 589 (M+); CHN розрах. C: 77,39; H: 6,67; N: 2,28 Знайдено: C: 76,76; H: 6,63; N: 2,27.

Приклад 32

Етиловий ефір {4-[5 -бензилокси-3-метил-2-(4-трифторметилфеніл)індол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл.=221°C: ¹H-ЯМР (DMSO) 7,83 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,60 (д, 2H, J=7,9Гц), 7,48 (д, 2H, J=8,4Гц), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,18 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,86 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4 Гц)/ 6,72 (с, 4H), 5,21 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,11

(кв, 2H, J=7,2Гц), 2,20 (с, 3H), 1,16 (т, 3H, J=7,0Гц); ІЧ (KBr) 2920,1730см⁻¹; МС еі m/z 573 (M+); CHN розрах. для C₃₄H₃₀F₃NO₄+0,25 H₂O.

Приклад 33

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-хлорфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл.=99-101°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,46 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,42-7,38 (м, 4H), 7,36 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,5Гц), 6,72 (с, 4H), 5,18 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,11 (кв, 2H, J=7,2Гц), 2,16 (з, 3H), 1,15 (т, 3H, J=7,2Гц); МС еі m/z 539 (M+); CHN розрах. для C₃₃H₃₀ClNO₄.

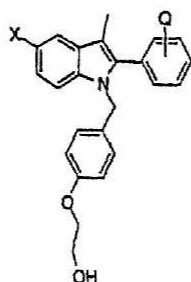
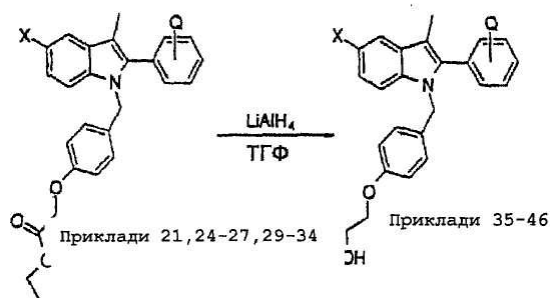
Приклад 34

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(2,4-диметокси)-3 метил-1-індол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,30-6/45 (м, 15H), 4,95 (с, 2H), 4,75-4,65 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,97 (кв, 2H, J=7,1Гц), 3,65 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 1,87 (3H), 1,01 (т, 3H, J=7,2Гц).

3-метиліндолфеніл етаноли

Схема 10



Таблиця 3

Приклад №	X	Q
35	H	H
36	OMe	4'-OMe
37	Obn	4'-OEt
38	Obn	4'-OBn
39	Obn	4'-F
40	Obn	3', 4'-OCH ₂ O-
41	Obn	4'-O-iPr
42	Obn	4'-Ocp
43	Obn	4'-CF ₃
44	Obn	4'-CH ₃
45	Obn	4'-Cl
46	Obn	2'-OMe, 4'-OMe

Експериментальна процедура для синтезу 3-метиліндолфенетанолів

Спосіб 4, проілюстрований для прикладу №38

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси} етанол

Розчин №26 з попередньої стадії (5,5г, 8,8ммоль) в ТГФ (50мл) охолоджували до 0°C і додавали по краплях розчин LiAlH₄, (10мл, 1M) в ТГФ. Через 30 хвилин при 0°C реакцію обережно гасили водою і розподіляли між EtOAc і 1н HCl. EtOAc шар. сушили з MgSO₄, концентрували і хроматографували на силікагелі зі сумішшю EtOAc/гексан (2:3) як елюент з отриманням 4,0г №38 у вигляді білої піни; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,46 (м, 4H), 7,42-7,27 (м, 8H), 7,20 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,80 (т, 1H, J=5,5Гц), 3,86 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,63 (кв, 2H, J=5,3Гц), 2,15 (с, 3H).

Фізичні дані для індолфенетанолів

Наступні сполуки отримували у відповідності зі схемою 10 і способом 4 з використанням відповідним чином заміщеного етилового ефіру індолу, вибраного з №21-№34.

Приклад 35

2-{4-[2-феніл-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 1,51-1,32 (м, 7H), 7,13-7,02 м, 2H), 6,74 (с, 4H), 5,21 (с, 2H), 4,80 (с, 1H), 3,86-3,83 (м,

2H), 3,62 (с, 2H), 2,20 (с, 3H); MC el m/z 357 (M+).

Приклад 36

2-{4-[5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,27 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,78-6,70 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,80 (шс, 1H), 3,85 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,63 (т, 2H, J=5,0Гц), 2,16 (с, 3H); MC el m/z 417 (M+).

Приклад 37

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-етоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,40-7,25 (м, 5H), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,01 (д, 2H, J=6,8Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,8Гц/2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,80 (шс, 1H), 4,06 (кв, 2H, J=6,8Гц), 3,85 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,63 (т, 2H, J=4,8Гц), 2,14 (с, 3H), 1,33 (т, 3H, J=6,9Гц); MC el m/z 507 (M+).

Приклад 39

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-фторфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

¹H-ЯМР (DMSO) 7,40-6,60 (м, 16H), 5,10 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,76 (т, 2H, J=4,9Гц), 3,53 (т, 2H, J=5,0Гц), 2,06 (с, 3H).

Приклад 40

2-{4-[5-бензилокси-2-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,37 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,00 (д, 1H, J=7,9Гц), 6,90 (д, 1H, J=5,0Гц), 6,82-6,75 (м, 6H), 6,07 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,86 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,63 (т, 2H, J=5,0Гц), 2,15 (с, 3H); MC el m/z 507 (M+).

Приклад 41

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-ізопропоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенікси}етанол

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,7Гц), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,25 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,99 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,73 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,80 (шс, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,85 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,63 (т, 2H, J=5,1Гц), 2,13 (с, 3H), 1,30 (д, 6H, J=5,9Гц); MC el m/z 521 (M+).

Приклад 42

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-циклопентилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Т.пл.=129-131°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,38 (т, 2H, J=7,2Гц), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,25 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,74 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,79 (т, 1H, J=5,7Гц), 3,86 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,63 (кв, 2H, J=5,1Гц), 2,15 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 4H), 1,62-1,53 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3490 шир, 2920, 1620 см⁻¹; MC el m/z 547 (M+).

Приклад 43

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-трифторметилфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Піна; ¹H-ЯМР ЯМР (DMSO) 7,83 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,59 (д, 2H, J=7,9Гц), 7,47 (д, 2H, J=8,3Гц), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,18 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,87 (дд, 1H, J=8,1Гц, 2,4Гц), 6,77-6,68 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,81 (шс, 1H), 3,85 (т, 2H, J=5,1Гц), 3,63 (т, 2H, J=5,1Гц), 2,19 (с, 3H); MC el m/z 531.

Приклад 44

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-метилфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,45-7,18 (м, 8H), 7,12 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,81 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,6Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,80 (шс, 1H), 3,85 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,63 (т, 2H, J=4,9Гц), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); MC el m/z 477 (M+).

Приклад 45

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-хлорфеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Т.пл.=110-113°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,46 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,38 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,5Гц), 6,76-6,70 (м, 4H), 5,17 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,85 (т, 2H, J=5,2Гц), 3,63 (т, 2H, J=5,0Гц), 2,16 (с, 3H); MC el m/z 497 (M+).

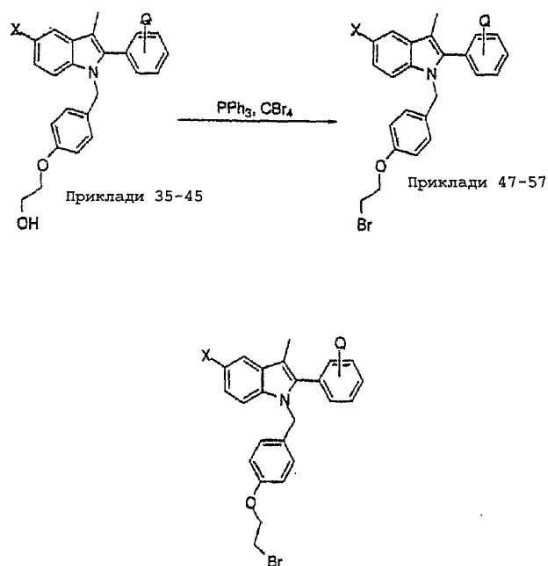
Приклад 46

2-{4-[5-бензилокси-2-(2,4-диметоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,5Гц), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 6,82-6,72 (м, 5H), 6,68 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,61 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,3Гц), 5,0 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,85 (д, 1H, J=6,3Гц), 4,69 (д, 1H, J=6,3Гц), 3,63 (т, 2H, J=6,9Гц), 3,58 (с, 3H), 3,46 (с, 3H), 3,40 (т, 2H, J=6,9Гц)/1,80 (с, 3H).

Дані для 3-метиліндолфенілетилбромідів

Схема 11



Таблиця 4

Приклад №	X	Q
47	H	H
48	OMe	4'-OMe
49	Obn	4'-OEt
50	OMe	4'-Obn
51-	Obn	4'-F
52	Obn	3', 4'-OCH ₂ O-
52a	Obn	3'-OMe, 4'-OBn
53	Obn	4'-O-iPr
54	Obn	4'-Ocp
55	Obn	4'-CF ₃
56	Obn	4'-CH ₃
57	Obn	4'-Cl

Експериментальна процедура для синтезу 3-метиліндолфенілетилбромідів

Спосіб 5, проілюстрований для прикладу 50

Приклад 50

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-1H-індол

До розчину сполуки прикладу 38 (3,3г, 5,8ммоль) в ТГФ (50мл) додавали CBr₄ (2,9г, 8,7ммоль) і PPh₃ (2,3г, 8,7ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім концентрували і хроматографували силікагелі з використанням градієнтного елюювання від суміші EtOAc/гексан (1:4) до EtOAc з отриманням 3,2г білої твердої речовини: т.пл.=131-134°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,64-7,30 (м, 1OH), 7,29 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,20 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12-7,09 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,77-7,73 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,20 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,73 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,15 (с, 3H); MS FAB m/z 631/633 (M+H⁺, присутній Br).

Фізичні дані для індолфенілетилбромідів

Наступні сполуки отримували у відповідності зі схемою 11, як описано в способі 5, з використанням відповідним чином заміщеного індолу, вибраного з №35-№45.

Приклад 47

1-[4-(2-брометокси)бензил]-2-феніл-3-метил-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,57-7,32 (м, TE), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,74 (с, 4H), 5,21 (с, 2H), 4,19 (т, 2H, J=5,2Гц), 3,71 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,20 (с, 3H); MS el m/z 419 (M+).

Приклад 48

5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,27 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,80-6,69 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,19 (т, 2H, J=5,4Гц), 3,78 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,16 (с, 3H); MS el m/z 479 (M+).

Приклад 49

5-бензилокси-2-(4-етоксифеніл)-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Т.пл.=118-120°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,3Гц), 7,41-7,26 (м, 5H), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,01 (д, 2H, J=6,8Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,78-6,74 (м, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H),

4,22-4,18 (м, 2H), 4,04 (кв, 2H, J=6,8Гц), 3,72 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,14 (с, 3H), 1,33 (т, 3H, J=7,0Гц); МС еі m/z 569 (M+).

Приклад 51

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-2-(4-фторфеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=114-116°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (м, 2H), 7,45-7,20 (м, 8H), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=2,7Гц, 9,0Гц), 6,80-6,70 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,19 (т, 2H, J=5,27Гц), 3,72 (т, 2H, J=6,4Гц), 2,15 (с, 3H); МС еі m/z 543 (M+); СНН розрах. для C₃₁H₂₇BrFNO₂.

Приклад 52

2-бензо[1.3]діоксил-5-ил-5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)][бензил]-3-метил-1H-індол

Т.пл.=133-136°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,00 (д, 1H, J=7,9Гц), 6,90 (д, 1H, J=1,4Гц), 6,82-6,78 (м, 2H), 6,77 (с, 4H), 6,07 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,20 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,73 (т, 2H/ J=5,2Гц), 2,15 (с, 3H); МС еі m/z 569 (M+).

Приклад 52а

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-2-(3-метокси-4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47-7,42 (м, 4H), 7,40-7,30 (м, 6H), 7,20 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12-7,10 (м, 2H), 6,86-6,84 (м, 2H), 6,81 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,78 (с, 4H), 5,17 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,20 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,72 (т, 2H, J=5,4Гц), 3,63 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); MS FAB m/z 662 (M+H+).

Приклад 53

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-2-(4-ізопропоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=125-128°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,7Гц), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,25 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,99 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,73 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,19 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,72 (т, 2H, J=4,4Гц), 2,13 (с, 3H), 1,30 (д, 6H, J=5,9Гц); МС еі m/z 583 (M+).

Приклад 54

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-2-(4-циклопентил-оксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл.=110-112°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,38 (т, 2H, J=7,0Гц), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,25 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,4Гц), 6,78-6,74 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,20 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,73 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,15 (с, 3H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,63-1,56 (м, 2H); ІЧ (KBr) 2950, 2910, 1610 см⁻¹; МС еі m/z 609, 611 (M+, присутній Br).

Приклад 55

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-2-(4-трифторметилфеніл)-1H-індол

Т.пл.=106-109°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,83 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,60 (д, 2H, J=7,9Гц), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,48 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,39 (т, 2H, J=7,0Гц), 7,18 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,87 (дд, 1H, J=9,0Гц, 2,6Гц), 6,77-6,71 (м, 4H), 5,22 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,20 т, 2H, J=5,3Гц), 3,72 (т, 2H, J=5,3Гц), 2,20 (с, 3H); ІЧ (KBr) 2910, 2850, 1620 см⁻¹; МС еі m/z 595, 593 (M+).

Приклад 56

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-2-(4-метилфеніл)-1H-індол

Т.пл.=82-95°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,45-7,18 (м, 8H), 7,12 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,81 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,6Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,19 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,72 (т, 2H, J=4,4Гц), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); МС еі m/z 539 (M+).

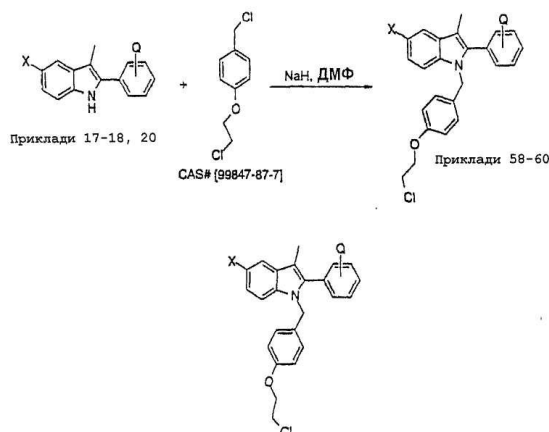
Приклад 57

5-бензилокси-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-2-(4-хлорфеніл)-1H-індол

¹H-ЯМР (DMSO) 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,46 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,38 (м, 4H), 7,36 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2/5Гц), 6,72 (м, 4H), 5,17 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,19 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,72 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,16 (с, 3H); МС еі m/z 559 (M+).

Дані для деяких 3-метиліндолфеніл етилхлоридів, що використовуються як проміжні продукти

Схема 12



Таблиця 5

Приклад №	X	Q
-----------	---	---

58	Obn	3'-Obn
59	Obn	3'-F, 4'-Obn
60	Obn	4'-OCF ₃

Експериментальна процедура для синтезу 3-метиліндол фен етилхлоридів

Спосіб 5а, проілюстрований для прикладу 58

5-бензилокси-2-(3-бензилоксифеніл)-1-[4-(2-хлоретокси)бензил]-3-метил-1Н-індол

До розчину 9,7г (0,0231моль) 5-бензилокси-3-метил-2-(3-бензилоксифеніл)-1Н-індолу (приклад індола №17) в 80мл сухого ДМФ додавали 0,85г гідриду натрію (60% в мінеральній олії). Після перемішування цієї суміші протягом 30 хвилин (до припинення виділення пухирців) додавали 4,8г 1-хлорметил-4-(2-хлоретокси)бензоли CAS № [99847-87-7]. Реакційної суміші давали реагувати при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали 200 мл етилацетату і потім її промивали водою (3x100мл). Органічний розчин збирали, промивали насиченим сольовим розчином, витягували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали досуха на роторному випарнику. Продукт перекристалізовували з етилацетату.

Т.пл. 125-127°C; ¹Н-ЯМР (DMSO) 7,48-7,46 (д, 2Н, J=6,8Гц), 7,40-7,35 (м, 7Н), 7,33-7,28 (м, 2Н), 7,23-7,21 (д, 1Н, J=8,8Гц), 7,13-7,12 (д, 1Н, J=2,2Гц), 7,07-7,04 (м, 1Н), 6,94-6,92 (д, 2Н, J=6,1Гц), 6,83-6,80 (дд, 1Н, J=2,5Гц, 6,3Гц), 6,78-6,72 (м, 4Н), 5,14 (с, 2Н), 5,11 (с, 2Н), 5,04 (с, 2Н), 4,13-4,10 (т, 2Н, J=5,1Гц), 3,86-3,84 (т, 2Н, J=5,1Гц), 2,14 (с, 3Н); 14 3420, 2900см⁻¹; МС еl m/z 587 (M+); CHN розрах. для C₃₈H₃₄ClNO₃.

Фізичні дані для індолфенетилхлоридів

Наступні сполуки отримували у відповідності зі схемою 12, як описано в способі 5а, з використанням відповідним чином заміщених індолів №18, №20.

Приклад 59

5-бензилокси-2-(4-бензилокси-3-фторфеніл)-1-[4-(2-хлоретокси)бензил]-3-метил-1Н-індол

Т.пл.=88-91°C; ¹Н-ЯМР (DMSO) 7,49-7,43 (м, 4Н), 7,43-7,28 (м, 7Н), 7,26-7,21 (м, 2Н), 7,13-7,09 (м, 2Н), 6,88-6,72 (м, 5Н), 5,21 (с, 2Н), 5,18 (с, 2Н), 5,11 (с, 2Н), 4,13 (т, 2Н/ J=5,2Гц), 3,87 (т, 2Н, J=5,2Гц), 2,16 (с, 3Н); МС еl m/z 605 (M+); CHN розрах. для C₃₈H₃₃ClFNO₃.

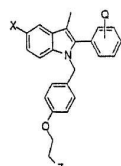
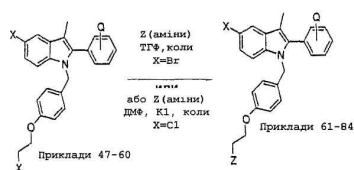
Приклад 60

5-бензилокси-1-[4-(2-хлоретокси)бензил]-3-метил-2-(4-трифторметоксифеніл)-1Н-індол

Т.пл.=108-110°C; ¹Н-ЯМР (DMSO) 7,49-7,48 (м, 6Н) / 7,40-7,25 (м, 4Н), 7,17-7,16 (д, 1Н, J=2,9Гц), 6,88-6,84 (м, 1Н), 6,77-6,72 (м, 4Н), 5,20 (с, 2Н), 5,14-5,13 (д, 2Н, J=2,3Гц), 4,16-4,11 (м, 2Н), 3,89-3,84 (м, 2Н), 2,19-2,17 (м, 3Н); ИК 3400, 2900, 1600 см⁻¹; МС еl m/z 566 (M+); CHN розрах. для C₃₂H₂₇ClF₃NO₃+0,25 H₂O.















Аміноетоксиніндоли









Схема 13



Таблиця 6

Пример №	X	Q	Z
61	Obn	4'-OEt	
62	Obn	H	
63	Obn	4'-Obn	
64	Obn	4'-Obn	
65	Obn	4'-Obn	
66	Obn	4'-Obn	

66a	OBn	4' -OBn	
67	OBn	4' -OBn	
68	OBn	4' -OBn	
69	OBn	4' -OBn	
70	OBn	4' -OBn	
71	OBn	4' -OBn	
71a	OBn	4' -OBn	
72	OBn	4' -F	
72a	OBn	4' -F	
72b	OBn	4' -Cl	
73	OBn	3' , 4' -OCH ₂ O-	
74	OBn	4' -O-iPr	
75	OBn	4' -CH ₃	
76	OBn	3' -OBn	

77	OBn	3' -OBn	
78	OBn	4' -OBn, 3' -F	
79	OBn	4' -OBn, 3' -F	
80	OBn	3' -OMe	
81	OBn	4' -OCF ₃	
82	OBn	4' -OBn	
83	OBn	4' -OBn	
84	OBn	3' -OMe	

Експериментальна процедура для синтезу 3-метиламіноетоксиіндолів

Спосіб 6, проілюстрований для прикладу №63

Заміщення броміду

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Розчин прикладу №50 (3,2г, 5,0ммоль) в ТГФ (50мл) обробляли піперидином (5,0мл, 50ммоль) і нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником. Через 5 годин реакційну суміш концентрували і вміщували в EtOAc, промивали насиченим NaHCO₃, сушили над сульфатом магнію і хроматографували на колонці силікагелю з використанням градієнтного елюювання EtOAc/гексан - EtOAc. Продукт (2,7г) був білою твердою речовиною з т.пл. 93-95°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,46 (м, 4H), 7,42-7,38 (м, 4H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,12-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,36-1,32 (м, 2H); MS FAB m/z 637 (M+H⁺).

Альтернативна процедура

Спосіб 6a

Заміщення хлоридів

Синтез, проілюстрований для продукту №76

Приклад 76

5-бензилокси-2-(3-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

До розчину 1,1г (0,00953моль) 5-бензилокси-2-(3-бензилоксифеніл) -1-[4-(2-хлоретокси)бензил]-3-метил-1Н-індолу(приклад 58) в 10мл ДМФ додавали 1,1мл (0/0112моль) піперидину і 0,93г (0,0561моль) йодиду калію. Реакційну суміш нагрівали до ~40-50°C протягом 4 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури додавали 150мл етилацетату і суміш промивали водою (3x100мл). Органічний розчин збирали, промивали насиченим сольовим розчином, витягували, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і упарювали з отриманням 1/0г продукту після очищення. Т.пл.=125-126°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,45 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,41-7,35 (м, 7H)/ 7,33-7,28 (м, 2H), 7,23-7,21 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,13-7,12 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,83-6,80 (дд, 1H, J=2,4Гц, 6,3Гц), 6,75-6,70 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,93-3,90 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,56-2,53 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,49-2,48 (м, 4H), 2,14 (з, 3H), 1,46-1,40 (м, 4H), 1,35-1,31 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400, 2900 см⁻¹; MS el m/z 636 (M+). СНИ расчит. для C₄₃H₄₁N₂O₃+0,25 H₂O.

Фізичні дані для амінозаміщених сполук

Наступні сполуки отримували по схемі 13 з використанням способу 6, за винятком прикладів 76-84, які отримували з використанням способу 6а. Приклад 61 5-бензилокси-2-(4-етоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1Н-індол

Т.пл.=188-191°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,3Гц), 7,40-7,25 (м, 5H), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,01 (д, 2H, J=6,8Гц), 6,78 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,05 (кв, 2H, J=6,8Гц), 3,93 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,41-2,35 (м, 4H), 2,14 (с, 3H), 1,46-1,40 (м, 4H), 1,38-1,30 (м, 5H); MS el m/z 574 (M+).

Приклад 62

5-бензилокси-2-феніл-3-метил-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)- бензил]-1Н-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,43 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 5H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,22 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,81 (д, 1H, J=6,6Гц), 6,72 (с, 4H), 5,18 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,90 (т, 2H, J=6,1Гц), 2,81-2,75 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,58-1,43 (м, 8H); MS el m/z 544 (M+).

Приклад 64

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)][бензил]-1Н-індол

Т.пл.-106-107°C; ¹H-ЯМР (DMCO) 7,47(д, 4H, J=8,3Гц) 7,41-7,36(м, 4H), 7,36-7,30 (м, 2H) 7,29 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,14-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц)/ 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,90 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,76 (т, 2H, J=5,9Гц), 2/64-2,56 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,58-1,44 (м, 8H); MS FAB m/z 651 (M+H+).

Приклад 65

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-діізопропіламіно-1-ілетокси)][бензил]-1Н-індол

Т.пл.=148-150°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 4H, J=8,3Гц), 7,41-7,36 (м, 4H) 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,19 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,13-7,08 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,76-6,68 (м, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,75 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,95 (м, 2H), 2,67 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,15 (с, 3H), 0,93 (д, 12H, J=6,4Гц); MS FAB m/z 653 (M+H+).

Приклад 66

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-бутилметиламіно-1-ілетокси)бензил]-1Н-індол

Т.пл.=101-104°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 4H, J=7,5Гц), 7,40-7,25 (м, 8H), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12-7,08 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=6,5Гц, 2,4Гц), 6,72 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,91 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,64-2,59 (м, 2H), 2,35-2,29 (м/ 2H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,40-1,31 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 2H), 0,83 (т, 3H, J=7,2Гц); MS el m/z 638 (M+).

Приклад 66а

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-(диметиламіно)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=123-124°C.

Приклад 67

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(2-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=121°C.

Приклад 68

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(3-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=90°C.

Приклад 69

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=98°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 4H, J=7,2Гц), 7,42-7,36 (м, 4H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,28 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,19 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,12-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,4Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,30-1,20 (м, 1H), 1,15-1,02 (м, 2H), 0/85 (д, 3H, J=6,6Гц); MS(ESI): MS el m/z 651 (M+1)+.

Приклад 70

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-((цис)-2, бідиметилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=106-107°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 4H, J=8,1Гц), 7,42-7,36 (м, 4H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,29 (д/ 2H, J=8,8Гц), 7,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,14-7,09 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 6,72 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,84 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,84 (т, 2H, J=6,6Гц), 2,44-2,37 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,60-1,43 (м, 3H), 1,32-1,18 (м, 1H), 1,16-1,06 (м, 2H), 1,01 (д, 6H, J=6,2Гц).

Приклад 71

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-[4-[2-(1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]окт-6-іл)етокси]бензил]-1Н-індол

Т.пл.=107°C; MS ESI m/z 705 (M+1)+.

Приклад 71а

(1S, 4R)-5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-[4-[2-(2-азабіцикло[2.1.1]гепт-2-ил)етокси]бензил]-1Н-індол

(1S, 2R)-2-азабіцикло[2.1.1]гептан, що використовується для заміщення броміду, отримували відповідно до процедури, наведеної в Syn. Comm. 26(3), 577-584 (1996).

Т.пл.=95-100°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,32-6,55 (м, 21H), 5,10-4,90 (м, 6H), 3,69 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,65-2,5 (м, 3H), 2,10 (с, 2H), 2,0 (с, 3H), 1,50-1,0 (м, 7H).

Приклад 72

5-бензилокси-2-(4-фторфеніл)-3-метил-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,43 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 4H), 7,32-7,20 (м, 4H), 7,13 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=2,4Гц, 6,7Гц), 6,71 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,89 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,20 (м, 4H), 2,74 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,15 (с, 3H), 1,60-1,40 (м, 8H); MS el m/z 562 (M+).

Приклад 72a

5-бензилокси-2-(4-фторфеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,32-6,53 (м, 16H), 5,00 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,77 (т/ 2H, J=5,8Гц), 3,22-3,14 (м, 4H), 2,40 (т, 2H, J=5,8Гц), 2,0 (с, 3H), 1,29-1,17 (м, 6H).

Приклад 72b

5-бензилокси-2-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,52 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,46 (д, 2H, J=6,8Гц), 7,41-7,37 (м, 4H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,25 (д, 1H, J=9,0Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,83 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,5Гц), 6,72-6,65 (м, 4H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,90 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,41-2,26 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,44-1,39 (м, 4H) /1,38-1,29 (м, 2H); MS el m/z 564 (M+).

Приклад 73

5-бензилокси-2-[3,4-метилендіоксифеніл]-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 2H, J=7,0Гц), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,2Гц), 7,00 (д, 1H, J=7,9Гц), 6,90 (д, 1H, J=1,4Гц), 6,82-6,78 (м, 2H), 6,74 (с, 4H), 6,07 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,56 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,41-2,35 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,48-1,41 (м, 4H), 1,38-1,28 (м, 2H); MS el m/z 574 (M+).

Приклад 74

5-бензилокси-2-[4-ізопропоксифеніл]-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)][бензил]-1H-індол

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,7Гц), 7,42-7,28 (м, 3H), 7,25 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,11 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,99 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,73 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,92 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,40-2,30 (шс, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,40-1,30 (м, 2H), 1,28 (д, 6H, J=6,23 Гц); MS el m/z 588 (M+).

Приклад 75

5-бензилокси-2-[4-метилфеніл]-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Олія; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (д, 2H, J=7,2Гц), 7,45-7,18 (м, 8H), 7,12 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,81 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,6Гц), 6,73 (с, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,92 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,45-2,30 (м, 7H), 2,10 (с, 3H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,48-1,35 (м, 2H); MS el m/z 544 (M+).

Приклад 77

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-5-бензилокси-2-(3-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індол

Т.пл =103-105°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47-7,45 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,41-7,35 (м, 7H), 7,32-7,29 (т, 2H, 7,0Гц), 7,23-7,21 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,13-7,12 (д, 1H, J=2,1Гц), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,75-6,73 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,90-3,87 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,76-2,73 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,49-2,48 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,51 (с, 8H); 14 3400, 2900см⁻¹; MS el m/z 650 (M+); CHN розрах. для C₄₄H₄₆N₂O₃.

Приклад 78

5-бензил окси-2-(4-бензилокси-3-фторфеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Т.пл. 125-128°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,45 (м, 4H), 7,43-7,28 (м, 7H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 2H), 6,82 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,72 (с, 4H), 5,21 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,94 (т, 2H, J=5,8Гц), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,41-2,36 (м, 4H), 2,15 (з, 3H), 1,45-1,40 (м, 4H), 1,40-1,31 (м, 2H); MS el m/z 654 (M+); CHN розрах. для C₄₃H₄₃FN₂O₃.

Приклад 79

5-бензилокси-2-(4-бензилокси-3-фторфеніл)-3-метил-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Т.пл =122-124°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,28 (м, 10H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 2H), 6,88-6,76 (м, 2H), 6,70 (с, 4H), 5,22 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 5,11 (с, H), 3,92-3,86 (м, 2H), 2,82-2,65 (м, 2H), 2,65-2,55 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,60-1,4(м, 8H); MS el m/z 668 (M+); CHN розрах. для C₄₄H₄₅FN₂O₃.

Приклад 80

5-бензилокси-2-(3-метоксифеніл)-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Т.пл.=86-87°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,49 (м, 2H), 7,46-7,31 (м, 4H), 7,24-7,21 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,15-7,14 (д, 1H, J=2,3Гц), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,75 (с, 4H), 5,18 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,96-3,92 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,71 (с, 3H), 2,59-2,55 (т, 2H, J=5,8Гц), 2,37 (с, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,37-1,34 (м, 2H); MS el m/z 561 (M+); CHN розрах. для C₁₇H₄₀N₂O₃+0,25 H₂O.

Приклад 81

5-бензилокси-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-2-(4-трифторметоксифеніл)-1H-індол

Т.пл.=107-108°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,52-7,45 (м, 6H), 7,41-7,26 (м, 4H), 7,17-7,16 (д, 1H, J=2,3Гц), 6,87-6,84 (дд, 1H, J=2,3Гц, 6,4Гц), 6,75-6,68 (м, 4H), 5,18 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,95-3,91 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,58-2,54 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,38-2,34 (м, 4H), 2,17-2,15 (с, 3H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,35-1,34 (т, 2H, J=4,9Гц); 14 3400, 2900, 1600 см⁻¹; MS el m/z 615 (M+); CHN розрах. для C₃₇H₃₇F₃N₂O₃

Приклад 82

(2-[4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси)етил)циклогексиламін

Т.пл.=87-90°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,46 (дд, 4H, J=6,9Гц, 0,6Гц), 7,42-7,27 (м, 9H), 7,19 (д, 1H, J=9Гц), 7,14-7,08 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=6,4Гц, 2,4Гц), 6,75-6,70 (м, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,89 (т, 2H, J=5,6гу), 2,84 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,80 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,61 (м, 1H), 0,96-1,19 (м, 5H); MS el

m/z 650 (M+); CHN розрах. для C₄₄H₄₆N₂O₄.

Приклад 83

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-{4-метилпіперазин-1-іл}етоксибензил]-1H-індол

Т.пл.=88-91°C; 1H-ЯМР (DMSO) 7,47 (м, 4H), 7,26-7,42 (м, 8H) /7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,10-1,12 (м, 3H), 6,80 (кв, 1H/ J=6,3Гц, 2,4Гц), 6,73 (м, 4H), 5,15 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,94 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,59 (т, 2H), 2,42 (м, 4H), 2,29 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); MC el m/z 652 (M+); CHN розрах. для C₄₃H₄₅N₃O₃.

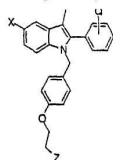
Приклад 84

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-5-бензилокси-2-(3-метоксифеніл)-3- метил-1H-індол

Т.пл.=103-105°C; 1H-ЯМР (DMSO) 7,47-7,45 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,41-7,35 (м, 7H), 7,32-7,29 (т, 2H, J=7,0Гц), 7,23-7,21 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,13-7,12 (д, 1H, J=2,1Гц), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,75-6,73 (м, 4H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,90-3,87 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,76-2,73 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,49-2,48 (м, 4H), 2,13 (с, 3H), 1,51 (с, 8H); 14 3400, 2900 см⁻¹; MC el m/z 650 (M+); CHN розрах. для C₄₄H₄₆N₂O₃.
















Дані і процедури для сполук з таблиці 11

















(таблиці з даними для рецепторів ER, infra) тексту









Таблиця 7

Приклад №	X	Q	Z
85	X	H	
86	H	4' -OH	
87	OH	H	
88	OMe	4' -OH	
89	OH	4' -OMe	
90	OMe	4' -OMe	
91	OMe	4' -OMe	
92	OH	4' -OEt	
93	OH	4' -OEt	
94	F	4' -OH	
95	OH	H	

96	OH	4' -OH	
97	OH	4' -OH	
98	OH	4' -OH	
99	OH	4' -OH	
100	OH	4' -OH	
101	OH	4' -OH	
102	OH	4' -OH	
103	OH	4' -OH	
104	OH	4' -OH	
105	OH	4' -OH	
106	OH	4' -OH	
107	OH	4' -OH	
108	OH	4' -OH	
109	OH	4' -OH	
110	OH	4' -OH	

111	OH	4' -OH	
112	OH	4' -OH	
113	OH	4' -OH	
114	OH	4' -OH	
115	OH	4' -OH	
116	OH	4' -F	
117	OH	4' -F	
118	OH	3' -OMe, 4' -OH	
119	OH	3' , 4' -OCH ₂ O-	
120	OH	4' -O-iPr	
121	OH	4' -O-iPr	
122	OH	4' -O-Cp	
123	OH	4' -CF ₃	
124	OH	4' -CH ₃	
125	OH	4' -Cl	
126	OH	2' , 4' -диметокси	

127	ОН	3'-ОН	
128	ОН	3'-ОН	
129	ОН	4'-ОН, 3'-F	
130	ОН	4'-ОН, 3'-F	
131	ОН	3'-OMe	
132	ОН	4'-OCF ₃	

Гідрування індолів, що містять бензиловий ефір (ефіри)

Спосіб 7, проілюстрований для прикладу 97

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол

Суспензію 10% Pd/C (1,1г) в EtOH обробляли розчином сполуки №63 (2,2г, 3,4ммоль) в ТГФ/EtOH. Додавали циклогексидієн (6,0мл, 63ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 48 годин. Каталізатор відфільтровували через циліндр і реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням градієнтного елюювання MeOH/CH₂Cl₂ (1:19-1:10) з отриманням 0,8г продукту у вигляді білої твердої речовини; т.пл. 109-113°C; CHN розрах. для C₂₉H₃₂N₂O₃+0,5 H₂O; 1H-ЯМР 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,74 (с, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,09 (с, 2H), 3,95-3,93 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 2H), 2,39-2,38 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,46-1,45 (м, 4H), 1,35-1,34 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3350 (шир), 2920, 1620, 1510см⁻¹; MS (EI) m/z 456.

Альтернативно, сполуки можуть бути розчинені в розчині ТГФ/EtOH (або іншому відповідному розчиннику) і гідровані H² і 10% Pd/C з використанням балона або гідрогенізатора Парра. Будь-яка процедура є ефективною. У багатьох прикладах дані сполуки перетворювали в кислотно-аддитивні солі. Процедура отримання солі HCl приведена нижче (Спосіб 8).

Спосіб 8

1,0г вільної основи прикладу №97 з процедури гідрування, описаної вище, у великій тест-пробірці розчиняли в 20мл MeOH. Розчин обробляли повільним додаванням 2,6мл 1,0н HCl і потім 4,0мл деіонізованої води. Пробірку частково відкривали для підтримки повільного випаровування розчинників. Після приблизно десяти хвилин починали з'являтися кристали і після 4 годин розчин фільтрували і тверді кристали промивали водою. Продукт був присутнім у вигляді 0,47г білих кристалічних пластинок з точкою плавлення 184-185°C. Маточний розчин давав додатковий вихід 0,30г білої твердої речовини з точкою плавлення 177-182°C. CHN розрах. для C₂₉H₃₂N₂O₃+HCl+1H₂O.

Альтернативно, дані сполуки можуть бути перетворені в солі четвертинного амонію. Приклад процедури для синтезу сполуки прикладу 107 дається нижче (Спосіб 9).

Спосіб 9

Приклад 107

Методі 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-олу

0,8г сполуки прикладу 97 розчиняли в 18мл ТГФ і обробляли в 2мл метилйодиду. Розчин нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом години. Реакції давали вихолонуті до кімнатної температури і тверді речовини фільтрували з отриманням 0,72г кристалічної твердої речовини. Т.пл.=214-217°C, CHN розрах. для C₂₉H₃₂N₂O₃+CH₃I+0,5 H₂O.

Приклад 106

Методі 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-диметил-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-олу отримували аналогічно 107, за винятком використання сполуки прикладу 100 як початкового матеріалу: т.пл.=245-250°C; 1H-ЯМР (DMSO) 9,66 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,16 (д, 2H, J=8,4Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,81-6,75 (м, 6H), 6,56 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,7Гц), 5,12 (с, 2H), 4,34 (м, 2H), 3,70 (т, 2H, J=4,6Гц), 3,11 (с, 9H), 2,09 (с, 3H); ІЧ (KBr) 3250, 1500, 1250; MS el m/z 416 (M⁺); CHN розрах. для C₂₆H₂₈N₂O₃+1,09 CH₃I+0,8 H₂O.

Фізичні дані для кінцевих сполук з видаленими захисними групами

Наступні сполуки є або вільними основами, або солями HCl, або ацетатними солями. Їх отримували згідно з процедурою, описаною в способі 7, з використанням відповідного бензильного ефіру як попередника. Якщо сполука з таблиці 1 не містить вільної фенольної групи, то її необов'язково дебензилювати, і спосіб 7 не використовується. Фізичні дані для цих сполук (№85, №90, №91) представлені також нижче.

Приклад 85

4-{3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол} (HCl)

Т.пл.=134-137°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,33 (с, 1H), 7,56-7,38 (м, 6H), 7,32 (д, 1H, J=8,1Гц), 7,14-7,0 (м, 2H), 6,80 (с, 4H), 5,24 (с, 2H), 4,28 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,50-3,40 (м, 4H), 3,0-2,95 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,40-1,35 (м, 1H); ІЧ 3400, 2900, 1510, 1250 см⁻¹; MS (+) FAB m/z 425 [M+H]⁺; CHN розрах. для C₂₉H₃₂N₂O+HCl+1,0 H₂O.

Приклад 86

Гідрохлорид 4-{3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-2-іл}фенолу (HCl)

Т.пл.=192-194°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,28 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,27 (дд, 1H, J=7,0Гц, 0,7Гц), 7,18 (д, 2H, J=7,6Гц), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,86 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,80 (с, 4H), 5,20 (с, 2H), 4,28 (т, 2H, J=4,9Гц), 3,50-3,35 (м, 4H), 3,0-2,85 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,40-1,30 (м, 1H); ІЧ 3400, 3100, 2600, 1500, 1225 см⁻¹; MS el m/z 440 (M⁺); CHN розрах. для C₂₉H₃₂N₂O₂+1HCl.

Приклад 87

3-метил-2-феніл-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл. =228-230°C; 1H-ЯМР 10,1 (шс, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 5H), 7,10 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,85-6,80 (м,

5H), 6,61 (д, 1H, J=8,8Гц), 5,15 (с, 2H), 4,25 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,47-3,35 (м, 4H), 2,96-2,87 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,75-1,65 (м, 5H), 1,31-1,28 (м, 1H); MC el m/z 440 (M+); CHN розрах. для $C_{29}H_{32}N_2O_2+1HCl+0,33 H_2O$; ІЧ (KBr) 3200, 2500, 1450, 1200 cm^{-1} .

Приклад 88

4-{5-метокси-3-метил-1-[4-[2-піперидин-1-ілетокси]бензил]-1H-індол-2-іл} фенол

Т.пл.=87-90°C; 1H-ЯМР (DMSO) 9,67 (с, 1H), 7,16 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,16 (1H, прихований), 6,98 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,73 (с, 4H), 6,69 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,13 (с, 2H), 3,94 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,76 (с, 3H), 2,63-2,50 (м, 2H), 2,43-2,31 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,49-1,40 (м, 4H), 1,39-1,25 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400 (шир), 2920, 1610, 1520 cm^{-1} ; MC el m/z CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+0,1 H_2O$

Приклад 89

2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(пширидин-1-іл)етокси]бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл.=188-189°C; 1H-ЯМР (DMSO) 8,70 (с, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,6 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,02 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,81 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,58 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,10 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,79 (с, 3H), 2,56 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,41-2,32 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,47-1,41 (м, 4H), 1,34-1,31 (м, 2H); MC el m/z 470; CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+0,1 H_2O$.

Приклад 90

5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол (HCl)

Т.пл.=188-190°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,35 (шс, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,82-6,78 (м, 4H), 6,71 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,5Гц), 5,17 (с, 2H), 4,31-4,22 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 4H), 2,97-2,83 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,80-1,59 (м, 5H), 1,41-1,26 (м, 1H); ІЧ (KBr) 2920, 1450, 1250 cm^{-1} ; MC el m/z 484 (M+); CHN розрах. для $C_{31}H_{36}N_2O_3+1HCl$.

Приклад 91

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-5-метокси-2-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-індол (HCl)

Т.пл.=161-163°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,65 (шс, 1H), 7,27 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,99 (д, 1H, J=2,5Гц), 6,82-6,77 (м, 4H), 6,71 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,5Гц), 5,17 (с, 2H), 4,27 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,44-3,30 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,82-1,77 (м, 4H), 1,63-1,48 (м, 4H); MC el m/z 499 (M+); CHN розрах. для $C_{32}H_{38}N_2O_3+1HCl$.

Приклад 92

2-(4-етоксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси) бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл.=173-175°C; 1H-ЯМР (DMSO) 8,69 (с, 1H), 7,25 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,99 (дд, 2H, J=8,8Гц, 2,0Гц), 6,80 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,59 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,2Гц), 5,09 (с, 2H), 4,05 (кв, 2H, J=7,03Гц), 3,93 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,62-2,56 (м, 4H), 2,41-2,36 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,45-1,41 (м, 4H), 1,38-1,30 (м, 5H); MC el m/z 484 (M+); CHN розрах. для $C_{31}H_{36}N_2O_3+0,25 H_2O$.

Приклад 93

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-етоксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл.=133-135°C; 1H-ЯМР (DMSO) 8,69 (с, 1H), 7,25 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,99 (дд, 2H, J=8,8Гц, 2,0Гц), 6,80 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,59 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,2Гц), 5,09 (с, 2H), 4,05 (кв, 2H, J=7,03Гц), 3,90 (т, 2H, J=6,1Гц), 2,75 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,62-2,58 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,58-1,44 (м, 8H), 1,33 (т, 3H, J=7,0Гц); ІЧ (KBr) 2930, 1470, 1250 cm^{-1} ; MC el m/z 498 (M+); CHN ррозрах. для $C_{32}H_{38}N_2O_3$.

Приклад 94

4-{5-фтор-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-2-іл}фенол (HCl)

Т.пл.=223-225°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,30 (шс, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,17 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,88-6,79 (м, 7H), 5,20 (с, 2H), 4,28 (д, 2H, J=5,0Гц), 3,42-3,35 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 2H)/ 2,14 (с, 3H), 1,78-1,70 (м, 4H), 1,67-1,59 (м, 1H), 1,40-1,26 (м, 1H); MC el m/z 458 (M+).

Приклад 95

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-3-метил-2-феніл-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=203-204°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,50 (шс, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,50-7,38 (м, 5H), 7,10 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,83-6,77 (м, 5H), 6,60 (д, 1H, J=6,6Гц), 5,15 (с, 2H), 4,26 (т, 2H, J=5,2Гц), 3,45-3,35 (м, 4H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,85-1,75 (м, 4H), 1,70-1,51 (м, 4H); MC el m/z 454 (M+); CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_2+1HCl$.

Приклад 96

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл.=105-110°C; CHN розрах. для $C_{28}H_{30}N_2O_3+0,4 H_2O$, 1H-ЯМР (DMSO) 9,65 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,84 (д, 2H, J=2Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,56 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,2Гц), 6,74 (с, 4H), 5,09 (с, 2H), 3,95 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,39-3,23 (м, 4H), 2,80-2,75 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,67-1,64 (м, 4H); ІЧ (KBr) 3410 (шир), 1620, 1510 cm^{-1} ; MC el m/z 442.

Приклад 97

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол(HCl)

Т.пл.=168-170°C; 1H-ЯМР (DMSO) 10,11 (шс, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,80-6,77 (м, 5H), 6,56 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,2Гц), 5,11 (с, 2H), 4,26 (т, 2H, J=4,6Гц), 3,48-3,30 (м, 4H), 3,22-3,08 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,83-1,76 (м, 4H), 1,67-1,48 (м, 4H); ІЧ (KBr) 3500 шир, 2900, 1610; MS FAB m/z 471 (M+H+); CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+2,5 H_2O+HCl$.

Приклад 98

Ацетатна сіль сполуки прикладу 97

Отримували осадженням вільної основи №97 з ацетону і оцтової кислоти.

Т.пл.=174-178°C.

Приклад 99

1-[4-(2-азокан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл.=98-102°C; 1H-ЯМР (DMSO) 9,63 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,15-7,13 (м, 2H), 7,05 (д, 1H, J=8,5Гц), 6,83 (дд, 2H, J=2,0Гц, 6,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 5,08 (с, 2H), 3,89 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,74 (т, 2H, J=5,4Гц), 2,55 (шс, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,55 (с, 2H), 1,46 (с, 8H); ИК 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ; MC

el m/z 484 (M+); CHN розрах. для $C_{31}H_{36}N_2O_3+0,30 H_2O$.

Приклад 100

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-диметил-1-ілетокси) бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 95-105°C; ІЧ (KBr) 3400 шир, 2900, 1610 cm^{-1} ; MS el m/z 416 (M+); CHN розрах. для $C_{26}H_{28}N_2O_3+0,5 H_2O$.

Приклад 101

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-діетил-1-ілетокси) бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 100-107°C; CHN розрах. для $C_{28}H_{32}N_2O_3+0,25 H_2O$; 1H -ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,74 (с, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,09 (с, 2H), 3,95-3,85 (м, 2H), 2,80-2,60 (м, 2H), 2,58-2,40 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 0,93 (т, 6H, J=7,0Гц); ІЧ (KBr) 3410 (шир), 2950, 1610, 1510 cm^{-1} ; MS FAB m/z 445 (M+H+).

Приклад 102

1-[4-(2-дипропіламіноетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 83-86°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,78 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,72 (м, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,2Гц), 5,08 (с, 2H), 3,88 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,80-2,63 (м, 2H), 2,59-2,45 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,41-1,30 (м, 4H), 0,79 (т, 6H, J=7,3Гц); ІЧ 3400, 2900, 1250; MS FAB m/z 473 (M+H+); CHN розрах. для $C_{30}H_{36}N_2O_3+0,20 H_2O$.

Приклад 103

1-[4-(2-дибутиламіноетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Піна; 1H -ЯМР (DMSO) 9,63 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=4,2Гц), 6,78-6,71 (м, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,4Гц), 5,10 (с, 2H), 3,88 (т, 2H, J=5,5Гц), 2,68-2,62 (м, 2H), 2,42-2,34 (м, 4H), 2,08 (с, 3H), 1,38-1,19 (м, 8H), 0,82 (т, 6H, J=7,2Гц); ІЧ (KBr) 3400, 1450 cm^{-1} ; MS el m/z 501 (M+).

Приклад 104

1-[4-(2-діізопропіламіноетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 96-102°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,83 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,77-6,69 (м, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,2Гц), 5,08 (с, 2H), 3,75 (т, 2H, J=7, J=7,0Гц), 3,01-2,92 (м, 2H), 2,67 (т, 2H, J=7,0Гц), 2,09 (с, 3H), 0,93 (д, 12H, J=6,6Гц); ІЧ (KBr) 3400 шир, 2940, 1620 cm^{-1} ; MS FAB m/z 473 (M+H+); CHN розрах. для $C_{30}H_{36}N_2O_3+0,5 H_2O$.

Приклад 105

1-[4-[2-бутилметиламіно)етокси]бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 102-107°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,60 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д/2H, J=8,4Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,82 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,78 (д, 1H, J=2,3Гц), 6,73 (с, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,08 (с, 2H), 3,92 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,64-2,59 (м, 2H), 2,38-2,29 (м, 2H), 2,20 (шс, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,40-1,31 (м, 2H), 1,25-1,19 (м, 2H), 0,83 (т, 3H, J=7,2Гц); ІЧ (KBr) 3420, 1460, 1230 cm^{-1} ; MS el m/z 638 (M+).

Приклад 108

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(2-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 121-123°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,65 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,74 (с, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,09 (с, 2H), 3,97-3,86 (м, 2H), 2,95-2,73 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H)/2,36-2,14 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,61-1,30 (м, 4H), 1,28-1,09 (м, 2H), 0,98 (д, 3H, J=5,1Гц); ІЧ (KBr) 3400, 2920, 2850, 1610 cm^{-1} ; CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+0,25 H_2O$.

Приклад 109

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(3-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 121-123°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (дд, 2H, J=8,3Гц, 1,4Гц), 7,04 (дд, 1H, J=8,6Гц, 1,2Гц), 6,84 (дд, 2H, J=8,6Гц, 1,7Гц), 6,79 (с, 1H), 6,79 (с, 4H), 6,56 (д, 1H, J=8,6Гц), 5,08 (с, 2H), 3,94 (т, 2H, J=5,0Гц), 2,86-2,71 (м, 2H), 2,63-2,50 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,63-1,35 (м, 5H), 0,79 (т, 3H, J=5,2Гц); ІЧ (KBr) 3400, 2910, 1625 cm^{-1} ; CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+0,25 H_2O$.

Приклад 110

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-[2-(4-метилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-1H-індол-5-ол(HCl)

Т.пл. = 154-162°C; 1H -ЯМР (DMSO) 10,00 (шс, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,83-6,77 (м, 4H), 6,57 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,2Гц), 5,11 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,51-3,35 (м, 4H), 3,01-2,87 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,74 (д, 2H, J=13,4Гц), 1,61-1,37 (м, 4H), 0,88 (д, 3H, J=6,3Гц); ІЧ (KBr) 3410, 2910, 1620 cm^{-1} ; MS el m/z 470 (M+H+); CHN розрах. для $C_{30}H_{34}N_2O_3+HCl+2 H_2O$.

Приклад 111

1-[4-[2-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 100°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,65 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,74 (с, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,09 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,60-2,50 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,46 (т, 2H, J=5,9Гц), 1,13 (т, 2H, J=6,4Гц), 0,86 (с, 6H); MS el m/z 484.

Приклад 112

1-[4-[2-((цис)-2,6-диметилпіперидин-1-іл)етокси]бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 114-121°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,62 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,11 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,01 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,81 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,76 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,72-6,66 (м, 4H), 6,53 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,2Гц), 5,06 (с, 2H), 3,86-3,72 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,78-1,59 (м, 3H), 1,29-1,17 (м, 1H), 1,12-0,92 (м, 8H); ІЧ (KBr) 3400 шир, 2920, 1630 cm^{-1} ; MS FAB m/z 485 (M+H+). CHN розрах. для $C_{31}H_{36}N_2O_3+0,1$ ацетон+0,75 H_2O .

Приклад 113

2-(4-гідроксифеніл)-1-[4-[2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етокси]бензил]-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл. = 80-90°C; 1H -ЯМР (DMSO) 9,66 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=7,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,84 (дд, 2H, J=2,0Гц, 6,6Гц), 6,78 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 5,09 (с, 2H), 4,50 (д, 1H, J=4,2Гц), 3,92 (т, 2H, J=5,8Гц), 3,40 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,75-1,63

(м, 2H), 1,42-1,28 (м, 2H); ИК (KBr) 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ; MC el m/z 472 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4+0,11 \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

Приклад 114

(IS, 4R)-1-{4-[2-(2-азабіцикло [2.2.1] гепт-2-ил) етоксид] бензил }-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-ол
Т.пл.=125-130°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 9,65 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,13 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,5Гц), 6,83 (дд, 2H, J=2,0Гц, 6,6Гц), 6,78 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,55 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 5,08 (с, 2H), 3,95-3,8 (м, 2H), 2,90-2,70 (3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,60-1,30 (м, 4H), 1,25-1,15 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400, 2950, 1500; MS (+) FAB m/z 469 [M+] $^+$; CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3+0,34 \text{EtOAc}$.

Приклад 115

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-{4-[2-(1,3,3-триметил-6-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ил)етоксид]бензил}-1H-індол-5-ол

Т.пл.=98-100°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,84 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,75-6,69 (м, 4H), 6,56 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,4Гц), 5,08 (с, 2H), 3,83 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 1H), 2,85 (д, 1H, J=9,2Гц), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,17 (д, 1H, J=9,2Гц), 2,09 (с, 3H), 1,55-1,42 (м, 2H), 1,29 (кв, 2H, J=13,6Гц), 1,14 (с, 3H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,96 (с, 3H), 0,82 (с, 3H); ІЧ (KBr) 3400 шир, 2940, 2900, 1630 cm^{-1} ; MS ESI m/z 525 (M+H $^+$); CHN розрах. для $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3+0,5 \text{H}_2\text{O}$.

Приклад 116

2-(4-фторфеніл)-3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-ілетоксид)бензил}-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=201-203°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,22 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,11 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,90-6,70 (м, 5H), 6,61 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 5,15 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,50-3,34 (м, 4H), 3,0-2,85 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,80 (м, 5H), 1,40-1,25 (м, 1H); MC el m/z 458 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_2+1\text{HCl}$.

Приклад 117

1-{4-(2-азепан-1-ілетоксид)бензил}-2-{4-фторфеніл}-3-метил-1H-індол-5-ол

Т.пл.=181-184°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,68 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,12 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,86-6,73 (м, 5H), 6,63 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,5Гц), 5,13 (с, 2H), 4,29 (т, 2H, J=5,2Гц), 3,50-3,30 (м, 4H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,68-1,45 (м, 4H); ІЧ (KBr) 3500, 3100, 2910, 1450, 1250 cm^{-1} ; MC el m/z 472 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2+1\text{HCl}$.

Приклад 118

2-(3-метокси-4-гідроксифеніл)-3-метил-1-{4-[2-(піперидин-1-іл)етоксид]бензил}-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=161-163°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,12 (шс, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,05 (д, 1H, J=8,5Гц), 6/85-6,79 (м, 8H), 6,57 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,2Гц), 5,13 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,64 (с, 3H), 3,44-3,37 (м, 4H), 2,93-2,85 (м, 2H), 2/11 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1/40-1,25 (м, 1H); MC el m/z 486 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4+1\text{HCl}+1\text{H}_2\text{O}$; ІЧ (KBr) 3190, 1470, 1230 cm^{-1} .

Приклад 119

2-бензо[1.3]діоксол-5-ил-3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)бензил}-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=122-125°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 9,80 (шс, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,07 (д, 1H, J=8,7Гц), 7,02 (д, 1H, J=8,0Гц), 6,89 (д, 1H, J=1,7Гц), 6,80-6,75 (м, 6H), 6,58 (дд, 1H, J=6,4Гц, 2,2Гц), 6,06 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,51-3,30 (м, 4H), 2,99-2,85 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,81-1,59 (м, 5H), 1/41-1,26 (м, 1H); MC el m/z 484 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4+\text{HCl}+0,26 \text{H}_2\text{O}$.

Приклад 120

2-(4-ізопропоксифеніл)-3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-іл-етоксид)бензил}-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=120-125°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,18 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,25 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,04 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,99 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,82-6,80 (м, 5H), 6,59 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 5,12 (с, 2H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,27 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,50-3,35 (м, 4H), 3,0-2,85 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,80-1,60 (м, 5H), 1,40-1,25 (м, 7H); ІЧ (KBr) 3400, 3000, 1500, 1250; MC el m/z 498 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3+1,0 \text{HCl}+0,70 \text{H}_2\text{O}$.

Приклад 121

1-{4-(2-азепан-1-ілетоксид)бензил}-2-{4-ізопропоксифеніл}-3-метил-1H-індол-5-ол (HCl)

Т.пл.=120-125°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 10,36 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,01-6,98 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 5H), 6,57 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 5,12 (с, 2H), 4,67-4,61 (м, 1H), 4,27 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,50-3,30 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,85-1,1075 (м, 4H), 1,65-1,50 (м, 4H), 1,27 (д, 6H, J=6,1Гц); ІЧ (KBr) 3400, 1500, 1250; MC el m/z 512 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3+1,0 \text{HCl}+0,5 \text{H}_2\text{O}$.

Приклад 122

2-(4-циклопентилоксифеніл)-3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-ілетоксид)бензил}-1H-індол-5-ол

Т.пл.=121-135°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 9,80 (шс, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,24 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,98 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,83-6,78 (м, 5H), 6,57 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,13 (с, 2H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,25 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,50-3,38 (м, 4H), 2,92 (кв, 2H, J=8,8Гц), 2,11 (с, 3H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,81-1,56 (м, 11H), 1,41-1,29 (м, 1H); ІЧ (KBr) 3400, 2920, 1620 cm^{-1} ; MC el m/z 524 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3+0,5 \text{H}_2\text{O}$.

Приклад 123

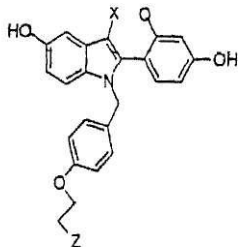
3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-ілетоксид)бензил}-2-(4-трифторметилфеніл)-1H-індол-5-ол

Т.пл.=174°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 8,8 (с, 1H), 7,82 (д, 2H, J=8,1Гц), 7,59 (д, 2H, J=7,9Гц), 7,17 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,86 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,75-6,68 (м, 4H), 6,65 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,16 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,39-1,29 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3410, 2910, 2850, 1620 cm^{-1} ; MC el m/z 508 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2+0,25 \text{H}_2\text{O}$.








Приклад 124

3-метил-1-{4-(2-піперидин-1-ілетоксид)бензил}-2-п-толіл-1H-індол-5-ол

Т.пл.=162-164°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 8,70 (с, ш), 7,28-7,24 (м, 4H), 7,07 (д, 1H, J=8,4Гц), 6,81 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 6,58 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 5,11 (с, 2H), 3,92 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,45-2,30 (м, 7H), 2,10 (с, 3H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,48-1,35 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400, 2900, 1200; MC el m/z 454 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$.



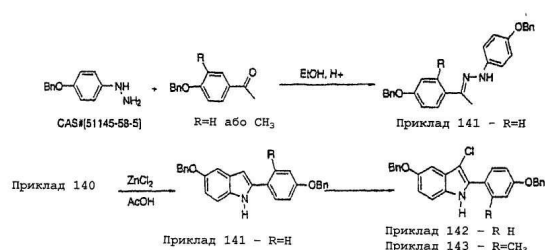
Таблиця 8

Приклад №	X	Q	Z
133	Cl	H	
134	Cl	H	
135	Cl	H	
136	Cl	CH ₃	
137	Et	H	
138	CN	H	
139	CN	H	

Синтез 3-хлораналогів №133-№136

Схема 14

Синтез 3-хлоріндолу



Приклад 140

Утворення гідразону

4-бензилоксифенілгідразин CAS № [51145-58-5] (50,0г, 233,4ммоль) змішували з 4-бензилоксифенілоном CAS № [54696-05-8] (63,0г, 280,0ммоль) в чистому етанолі (800мл). Додавали каталітичну кількість оцтової кислоти (5 капель). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2,5 годин. У ході дефлегмації конденсований продукт затвердівав з гарячого розчину. Реакцію охолоджували до кімнатної температури. Цільовий продукт збирали вакуумним фільтруванням у вигляді світло-жовтої твердої речовини (85г, 86%). Т.пл =165-174°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 8,91 (с, 1H), 7,68 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,48-7,32 (м, 1OH), 7,12 (д, 2H, J=9,0Гц), 7,00 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,88 (д, 2H, J=9,0Гц), 5,11 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 2,17 (сз, 3H); MC el m/z 422 (M+).

Приклад 141

Утворення індолу з гідразону: 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1H-індол

Колбу завантажували N-(4-бензилоксифеніл)-N'-[1-(4-бензил-оксифеніл)етиліден]гідрaziном (№140) (10,0г, 23,7ммоль), ZnCl₂ (8,06г, 59,17ммоль), оцтовою кислотою (70мл). Реакційну колбу нагрівали до 105°C протягом не більш 20 хвилин. Під час періоду нагрівання реакцію піддавали ретельному моніторингу при допомозі ТСХ на зникнення початкового матеріалу. Протікання реакції можна було спостерігати по продукту, що затвердівав з розчину під час нагрівання. Потім реакцію охолоджували до кімнатної температури і спостерігали додаткову кількість продукту, що затвердівав. Вміст реакції виливали в ділительну воронку, що містить ефір (100мл) і HgO (200 мл), і енергійно струшували. Нерозчинний осад як цільовий продукт залишався в ефірному шарі, який збирали фільтруванням у вакуумі. Цей продукт додатково очищали розтиранням в ефірі з отриманням ясно-сірої твердої речовини (4,4г, 46%).

Т.пл.=202-204°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 11,24 (с, 1H), 7,73 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,48-7,41 (м, 4H), 7,45-7,27 (м, 6H), 7,25 (д, 1H, J=8,6Гц), 7,12-7,04 (м, 3H), 6,77 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,6Гц), 6,65 (д, 1H, J=1,5Гц), 5,14 (с, 2H), 5,08 (с, 2H); ІЧ 3420, 3000, 1625 см⁻¹; MC el m/z 405 (M+); CHN розрах. для C₂₈H₂₃NO₂+0,40 H₂O.

Приклад 142

Хлорування індолу для перетворення в 5-бензилокси-3-хлор-2-(4-бензилоксифеніл)-1H-індол

Колбу завантажували 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1H-індолом №141 (8,0г, 20,0ммоль) і CH₂Cl₂ (50мл). Реакцію охолоджували до 0°C і додавали n-хлорсукцинамід (2,9г, 22ммоль). Реакцію перемішували при 0°C протягом 20 хвилин. Потім реакцію промивали 10% розчином сульфату натрію, сушили над MgSO₄ і концентрували. До отриманої коричневої речовини додавали MeOH і суміш перемішували протягом 15 хвилин. Тверду речовину фільтрували 8H), 7,02 (дд, 1H, J=9,3Гц, 2,4Гц), 6,95 (дд, 1H, J=8,4Гц, 2,6Гц), 6,88 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,4Гц), 5,16 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); MC el m/z 453 (M+).

Приклад 144

Алкілювання індолу з отриманням етилового ефіру {4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-хлоріндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Цю процедуру виконували аналогічно процедурі, описаній для синтезу етилового ефіру 3-метиліндолооцтової кислоти, приведеної в загальних ризах в способі 3.

Т.пл.=90-94°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 4H, J=7,8Гц), 7,41-7,26 (м, 9H), 7,14 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (дд, 1H, J=9,0Гц, 2,5 Гц), 6,80-6,74 (м, 4H), 5,24 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,12 (кв, 2H, J=7,2Гц), 1,16 (т, 3H, J=7,5Гц); MC el m/z 631 (M+).

Приклад 145

Відновлення сполуки №144 для отримання №145 2-[4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-хлоріндол-1-ілметил]фенокси]етанолу

Цю реакцію проводили аналогічно реакції, описаній для синтезу 3-метиліндолів, приведеної в загальних рисах в способі 4. Сполуку не очищали і не характеризували, а використали на наступній стадії.

Приклад 146

Бромовання сполуки №145 для отримання бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-хлор-1H-індолу

Цю реакцію проводили аналогічно реакції, приведеної в загальних рисах в способі 5.

Т.пл.=155-158°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 4H, J=7,8Гц), 7,41-7,25 (м, 9H), 7,14 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (дд, 1H, J=9,0Гц, 2,5Гц), 6,74 (с, 4H), 5,24 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,20 (т, 2H, J=5,3Гц), 3,74 (т, 2H, J=5,3Гц); МС еі m/z 631 (M+).

Приклад 147

Заміщення сполуки №146 піперидином для отримання 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-хлор-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індолу.

Цю реакцію проводили аналогічно реакції, описаній для синтезу 3-метиліндолів, приведеної в загальних рисах в способі 6, з використанням піперидину для заміщення броміду.

Т.пл. 96-98°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 4H, J=7,8Гц), 7,40-7,30 (м, 9H), 7,14 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (дд, 1H, J=9,0Гц, 2,5Гц), 6,74 (с, 4H), 5,24 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,56 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,41-2,32 (м, 4H), 1,48-1,39 (м, 4H), 1,38-1,31 (м, 2H).

Приклад 148

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-хлор-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Реакцію проводили, як описано вище, за винятком того, що заміщаючим аміном, що використовується, був гексаметиленамін.

Т.пл.=94-97°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,45 (д, 4H, J=7,8Гц), 7,42-7,30 (м, 9H), 7,14 (д, 2H, J=8,7Гц), 7,04 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,91 (дд, 1H, J=9,0Гц, 2,5Гц), 6,74 (с, 4H), 5,24 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 3,93 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,75 (т, 2H, J=6,0Гц), 2,63-2,59 (м, 4H), 1,58-1,44 (м, 8H); МС еі m/z 671 (M+).

Приклад 149

5-бензилокси-2-(2-метил-4-бензилоксифеніл)-3-хлор-1-[4-(2-шперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол

Реакції отримання цієї сполуки є аналогічна реакціям, що використовуються для отримання сполуки №147.

Масло; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,50-7,29 (м, 11H), 7,17 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,05 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,02 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,75-6,65 (м, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,07 (м, 2H), 3,92 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,42-2,29 (м, 4H), 1,94 (с, 3H), 1,44-1,40 (м, 4H), 1,38-1,34 (м, 2H).

Приклад 133

3-хлор-2-(4-гідроксифеніл)-1-[4-(2-піролідин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол (HCl)

Синтезували, як описано для прикладу 134.

Т.пл.=233-235°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,50 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 6,90-6,80 (м, 7H), 6,68 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 5,20 (с, 2H), 4,22 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,47 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,10 (шм, 4H), 1,90 (с, 4H); ІЧ (KBr) 3400, 1625, 1475, 825 см⁻¹; МС еі m/z 462 (M+); СНН розрах. для C₂₇H₂₇ClN₂O₃+1HCl+0,75 H₂O.

Приклад 134

Видалення бензилових ефірів для отримання 3-хлор-2-(4-гідроксифеніл)-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-олу (HCl)

Бензилові ефіри видаляли аналогічно процедурі, приведеної для 3-метиліндолів, описаній в загальних рисах в способі 7. Потім цю сполуку перетворювали в гідрохлоридну сіль, як описано раніше в способі 8;

Т.пл.=207-209°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,10 (шс, 1H), 9,86 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,26 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,22 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,81-6,78 (м, 5H), 6,65 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,2Гц), 5,20 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,44-3,37 (м, 4H), 3,00-2,85 (м, 2H), 1,81-1,60 (м, 5H), 1,41-1,26 (м, 1H); ІЧ (KBr) 3350, 1470, 1250 см⁻¹; МС еі m/z 476 (M+); СНН розрах. для C₂₈H₂₉ClN₂O₃+HCl+1,5H₂O.

Приклад 135

3-хлор-2-(4-гідроксифеніл)-1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол (HCl)

Синтезували, як описано для сполуки прикладу 134.

Т.пл.=196-198°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,10 (шс, 1H), 9,86 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,26 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,22 (д, 1H, J=9,0Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,84-6,78 (м, 5H), 6,65 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,2Гц), 5,20 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,45-3,30 (м, 4H), 3,21-3,10 (м, 2H), 1,82-1,76 (м, 4H), 1,65-1,46 (м, 4H); МС еі m/z 491 (M+); СНН розрах. для C₂₉H₃₁ClN₂O₃+1HCl+0,37 H₂O; ІЧ (KBr) 3400, 3200, 1450, 1125.

Приклад 136

3-хлор-2-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-ол

Синтезували, як описано для сполуки прикладу 134, за винятком того, що цю сполуку не перетворювали в сіль.

Піна; ¹H-ЯМР (DMSO) 9,64 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,25 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,03 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,78-6,65 (м, 7H), 5,06-4,92 (м, 2H), 3,94 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,62-2,57 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 4H), 1,90 (с, 3H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,40-1,32 (м, 2H); МС еі m/z 490 (M+); ІЧ (KBr) 3430, 2900, 1450 см⁻¹; СНН розрах. для C₂₉H₃₁ClN₂O₃+1,0 H₂O.

Синтез 3-етиліндол-аналога №137.

Цю сполуку синтезували абсолютно аналогічно прикладу, приведеному для 3-метиліндолів, supra, з використанням способів а і 2-8. Єдина відмінність полягає в тому, що початковим матеріалом, що використовується, є 4'-(бензилокси)бутирофенон CAS № [26945-71-1] замість 4'-(бензилок-сі)пропіофенону. Результати для проміжних продуктів є наступними.

Приклад 150

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-етил-1Н-індол

Т.пл.=101-108°C; МС el m/z 433 (M+).

Приклад 151

Етиловий ефір {4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-етиліндол-1-ілметил]фенокси}оцтової кислоти

Т.пл.=72-75°C; МС el m/z 625 (M+).

Приклад 152

2-{4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-етиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Т.пл.=105-113°C; МС el m/z 583 (M+).

Приклад 153

Бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(2-брометокси)бензил]-3-етил-1Н-індол

Т.пл.=140°C (різн.); МС el m/z 647, 645 (M+, присутній Br).

Приклад 154

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-етил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1Н-індол

Т.пл.=92-96°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 4H, J=7,2Гц), 7,42-7,39 (м, 4H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,27 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 7,10 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,79 (дд/ш, J=8,8Гц, 2,2Гц), 6,73 (с, 4H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 4H), 3,93 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,62-2,53 (м, 4H), 2,40-2,33 (м, 4H), 1,49-1,42 (м, 4H), 1,37-1,30 (м, 2H), 1,10 (д, 2H, J=7,2Гц); МС el m/z 650 (M+H+).

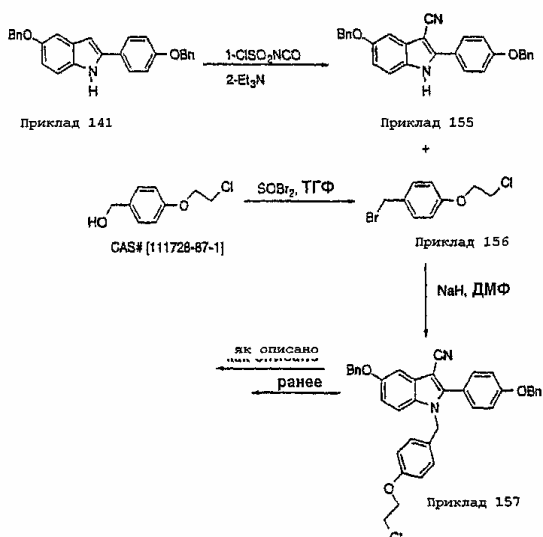
Приклад 137

2-(4-гідроксифеніл)-3-етил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1Н-індол-5-ол (HCl)

Т.пл. 160-164°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 9,78 (шс, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,14 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,87-6,78 (м, 7H), 6,56 (дд, 1H, J=8,5Гц, 2,4Гц), 5,08 (с, 2H), 4,25 (т, 2H, J=4,4Гц), 3,45-3,38 (м, 5H), 3,00-2,86 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 2H), 1,83-1,59 (м, 5H), 1,41-1,28 (м, 1H), 1,10 (т, 2H, J=7,5Гц); ІЧ (KBr) 3400 шир, 3200 шир, 2920, 1610 см⁻¹; МС el m/z 470 (M+); CHN розрах. для C₃₀H₃₄N₂O₃+HCl+1,5 H₂O.

Схема 15

Синтез 3-ціаноіндол-аналогів



Приклад 155

5-бензилокси-3-ціано-2-(4-бензилоксифеніл)-1Н-індол

В реакційній колбі 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1Н-індол №141 (5,90г, 14,6ммоль) змішували з CH₂Cl₂ (90мл) і охолоджували до 0°C (початковий матеріал повністю не розчинявся в CH₂Cl₂). При енергійному перемішуванні додавали по краплях розчин хлорсульфонілізоціанату (2,26г, 16,0ммоль) в CH₂Cl₂ (25мл) протягом періоду 45 хвилин. Реакція протікала при 0°C протягом 2 годин при детектуванні за допомогою ТСХ утворення нерозчинного N-хлорсульфонамідного проміжного продукту. Після цього періоду по краплях додавали Et₃N (1,47г, 14,6мл) в CH₂Cl₂ (25мл) протягом 45 хвилин при 0°C. Нерозчинний залишок ставав розчинним в розчиннику реакції, коли додання Et₃N наближалось до завершення. Реакції давали протікати ще протягом 1 години при 0°C і 2 годин при кімнатній температурі. Хід реакції можна було спостерігати по утворенню нерозчинної твердої речовини як продукту реакції по мірі проходження часу. Розчинник видаляли і твердий залишок розтирали з метанолом з отриманням 4,0г (63,8%). Т.пл.=238-242°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 12,31 (с, 1H), 7,88 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,48 (д, 4H, J=7,25Гц), 7,55-7,30 (м, 7H), 7,23 (д, 2H, J=8,8Гц), 7,14 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,97 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,8Гц), 5,20 (с, 2H), 5,17 (с, 2H); МС el m/z 430 (M+).

Приклад 156

4-(2-хлоретокси)бензилбромід

До 4-(2-хлоретокси)бензилового спирту CAS № [111728-87-1] (6,4г, 34,31ммоль) в діоксані (100мл) при 0°C додавали повільно тіонілбромід (7,13г, 34,31ммоль). Реакція протікала при 0°C після 5 хвилин. Реакційну суміш розбавляли ефіром (200мл) і промивали H₂O (1x30мл), потім NHCO₃ (2x25мл) і насиченим розчином солі (30мл). Органічний екстракт сушили над MgSO₄ і концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (15% EtOAc/гексан) з отриманням 5,0г (58%) цільового продукту. Т.пл.=64-66°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,37 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,93 (д, 2H, J=8,8Гц), 4,68 (с, 2H), 4,24 (т, 2H, J=5,05Гц), 3,93 (т, 2H, J=5,27Гц); МС el m/z 248 (M+).

Приклад 157

Бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(2-хлоретокси)бензил]-3-ціано-1H-індол

У реакційній колбі початковий матеріал 3-ціаноіндолу №155 (2,86г, 6,64ммоль) розчиняли в ДМФ (25мл) при 0°C і повільно додавали NaN (191,2мг 8ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин. У окремій реакційній колбі, що містить 4-(2-хлоретокси)бензилбромід №156 (1,81г, 7,28ммоль) в ДМФ (15мл), отриманий, як описано вище, повільно додавали розчин аніону індолу, взятий за допомогою шприца. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 20 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію гасили декількома краплями H₂O. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (2x100мл) і H₂O (80мл). Органічний екстракт промивали насиченим розчином солі (80мл), сушили над MnSO₄ і концентрували. Неочищений продукт очищали розтиранням з ефіром з отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини (2,80г, 70,4%). Т.пл.=160-162°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,53-7,28 (м, 13H), 7,23 (м, 3H), 6,97 (дд, 1H, J=2,4Гц, 9,0Гц), 6,86-6,78 (м, 4H), 5,37 (с, 2H), 5,18 (с, 4H), 4,15 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,87 (т, 2H, J=5,3Гц); MS el m/z 598 (M+).

Приклади 158 і 159

Заміщення хлору піперидином і гексаметиленаміном проводили аналогічно процедурі, описаній в загальних рисах в способі 6, з використанням сполуки прикладу 157 як початкового матеріалу, *supra*.

Приклад 158

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-ціано-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)]бензил]-1H-індол

Т.пл.=148-150°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,54-7,30 (м, 13H), 7,25-7,18 (м, 3H), 6,98 (дд, 1H, J=2,4Гц, 9,0Гц), 6,84-6,74 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 5,17 (с, 4H), 3,94 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,55 (т, 2H, J=5,7Гц), 2,35 (шс, 4H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,38-1,25 (м, 2H); 14 3400, 2910, 2250, 1250 cm⁻¹; MS FAB m/z 648 (M+H+).

Приклад 159

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-ціано-1-[4-2-азепан-1-ілетокси]бензил]-1H-індол

¹H-ЯМР (DMSO) 8,60 (шс, 1H), 7,60-7,28 (м, 12H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,97 (дд, 1H, J=2,4Гц, 9,0Гц), 6,88-6,75 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 5,17 (с, 4H), 3,92 (т, 2H, J=6,2Гц), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,77 (т, 2H, J=5,9Гц), 2,63 (т, 4H, J=4,8Гц), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,60-1,40 (м, 4H); MS el m/z 661 (M+).

Приклади 138 і 139

Бензилові ефіри видаляли перенесенням водню з використанням 1,4-циклогександієну і 10% Pd/C, як описано в способі 7. Сполуки перетворювали в їх відповідні гідрохлоридні солі, як описано в способі 8.

Приклад 138

5-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-3-карбонітрил (HCl)

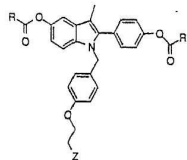
Т.пл.=173-175°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,40 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,02-6,90 (м, 3H), 6,88 (с, 4H), 6,75 (дд, 1H, J=2,4Гц, 9Гц), 5,33 (с, 2H), 4,30 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,51-3,38 (м, 4H), 2,92 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 1H), 1,26-1,21 (м, 1H); ІЧ (KBr) 3400, 2200, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 467 (M+); CHN розрах. для C₂₉H₂₉N₃O₃+1,0 HCl+1,0 H₂O.

Приклад 139

1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-5-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-1H-індол-3-карбонітрил (HCl)

Т.пл.=160-163°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,22 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,30 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,0-6,90 (м, 3H), 6,87 (с, 4H), 6,74 (дд, 1H, J=2,41Гц, 9Гц), 5,33 (с, 2H), 4,27 (т, 2H, J=5,0Гц), 3,50-3,30 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 1,85-1,70 (м, 4H), 1,65-1,50 (м, 4H); 14 3300,2200, 1250 cm⁻¹; MS el m/z 481 (M+); CHN розрах. для C₃₀H₃₁N₃O₃+1 HCl+1 H₂O.

Ефір індолів №97 і №98



Таблиця 9

Приклад №	R	Z
160	Et	
161	t-Bu	
162	t-Bu	

Спосіб 9

Приклад 162

Дипівалатний ефір 2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-1H-індол-5-олу

Вільну основу прикладу 97 використали як початковий матеріал для цього синтезу. Сполуку 97 (1,0г, 2,5ммоль) в 20мл CH₂Cl₂ обробляли діізопропілетиламіном (0,7г, 6,3ммоль) і каталітичною кількістю DMAP. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обробляли півалоїлхлоридом (0,7мл, 5,6ммоль), давали нагрітиса до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш обробляли розбавленням CH₂Cl₂ і промиванням водою і насиченим розчином солі. Після сушки над MgSO₄ розчин концентрували і хроматографували на силікагелі (MeOH/CH₂Cl₂, 1:19) з отриманням цільового матеріалу у вигляді оранжевої піни (1,08г). Потім матеріал вміщували в 15мл етилацетату і обробляли 2,5мл розчину 1 M HCl/Et₂O. Додавали гексан до помутніння розчину. Продукт осаджували у вигляді солі HCl. Матеріал перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан з отриманням 0,42г чистої сполуки №162: т.пл.-182-185°C; CHN розрах. для C₃₉H₄₈N₂O₅+HCl+0,25 H₂O.

Приклад 160

Дипропіонат 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1H-індол-5-олу (HCl)

Сполуку отримували аналогічно сполуці прикладу 162, за винятком того, що як початковий матеріал використали сполуку №98 і як ацилюючий агент використали пропіонілхлорид: т.пл.=170,5-172°C; CHN розрах. для $C_{36}H_{42}N_2O_5 \cdot HCl = 0,75 H_2O$; VS FAB m/z 605 (M+Na)+.

Приклад 161

Дипівалат 1-[4-(2-азепан-1-ілетокси)][бензил]-2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1Н-індол-5-олу(HCl)

Сполуку отримували аналогічно прикладу 162, за винятком того, що початковим матеріалом, що використовується, була сполука прикладу 98: т.пл.=143-151°C; CHN розрах. для $C_{40}H_{50}N_2O_5 \cdot HCl + 0,75 H_2O$.

Експериментальна частина для прикладу 166

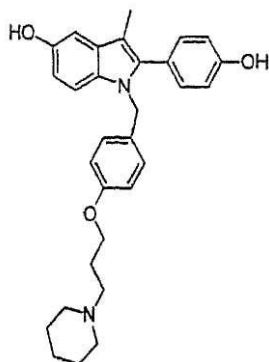
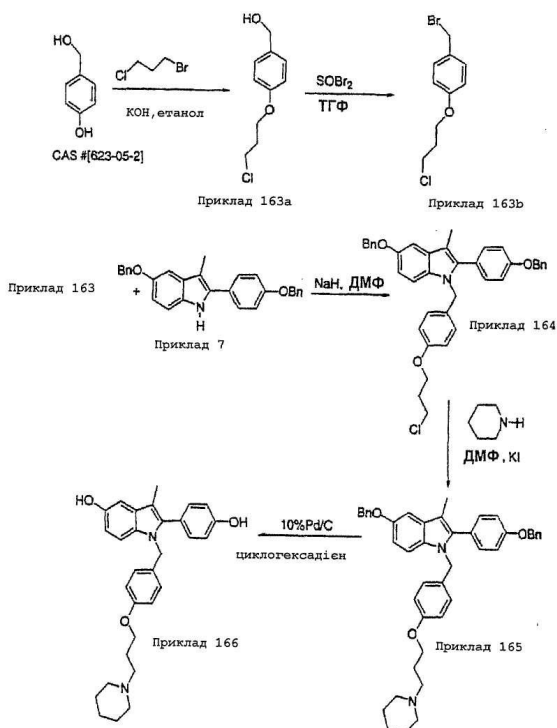


Схема 16
Синтез № 166



Приклад 166

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-{4-[3-(піперидин-1-іл)пропокси]бензил}-1Н-індол-5-ол

Вказану в заголовку сполуку отримували згідно зі схемою 16 і стадіями, показаними нижче:

Спосіб 11

Приклад 163а

4-(3-хлорпропокси)бензиловий спирт

Розчин 4-гідроксибензилового спирту CAS № [623-05-2] (10г, 80,5ммоль) в етанолі (70мл) обробляли 1,3-бромхлорпропаном (16,0г, 100ммоль) і гідроксидом калію (5,0г, 89ммоль) і нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували і фільтрували і потім фільтрат концентрували. Концентрат вміщували в ефір і промивали водою, насиченим розчином солі і сушили над сульфатом магнію. Матеріал хроматографували на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексани (3:7) з отриманням 11,6 г продукту у вигляді білої твердої речовини:

Т.пл.=65°C; 1H -ЯМР (DMSO) 7,21 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,88 (д, 2H, J=8,8Гц), 5,03 (т, 1H, J=5,7Гц), 4,40 (д, 2H, J=5,5Гц), 4,05 (т, 2H, J=6,1Гц), 3,77 (т, 2H, J=6,4Гц); MS el m/z 200.

Спосіб 12

Приклад 163b

4-(3-хлорпропокси)бензилбромід

Розчин, що складається з 4-(3-хлорпропокси)бензилового спирту №162 (10,6г, 52,8ммоль) в диоксане (0,125л) охолоджували до 0°C і обробляли додаванням по краплях тіонілброміду (12,0г, 58,0ммоль). Через 10

хвилин реакція завершувалася. Діоксан розбавляли етиловим ефіром і промивали водою, насиченим розчином солі і потім сушили над сульфатом магнію. Матеріал концентрували з отриманням 15г масла: ¹H-ЯМР (DMSO) 7,36 (д, 2H, J=8,8Гц), 6,92 (д, 2H, J=8,6Гц), 4,68 (с, 2H), 4,08 (т, 2H, J=5,9Гц), 3,77 (т, 2H, J=6,4Гц); MS FAB m/z 266 (M+H).

Спосіб 13

Приклад 164

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(3-хлорпропокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Розчин, що складається з 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1H-індолу №7 (6,5г, 15,5ммоль) в ДМФ (60мл), охолоджували до 0°C і обробляли доданням гідриду натрію (0,68г, 17,0ммоль) і перемішували протягом 20 хвилин. Потім повільно додавали розчин 4-(3-хлорпропокси)бензилброміду №163 в ДМФ (10мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували її протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Етилацетат промивали водою, насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Концентрат обробляв метанолом і 5г цільового продукту осаджували у вигляді білої твердої речовини з точкою плавлення 130-132°C.

Спосіб 14

Приклад 165

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Розчин 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(3-хлорпропокси)бензил]-3-метил-1H-індолу №164 (3г, 5,1ммоль), йодиду калію (2,5г, 15,3ммоль) і піперидину (3,0мл, 30,6ммоль) нагрівали в ДМФ (30мл) при 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш обробляли, виливаючи у воду і екстрагуючи етилацетатом. Органічний шар промивали водою, сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Розчин концентрували до масла і продукт осаджували доданням метанолу. Продукт отримували у вигляді білої твердої речовини: т.пл.=104-106°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,47 (д, 4H, J=7,5Гц), 7,38 (кв, 4H, J=7,9Гц), (м, 4H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,28 (д, 2H, J=8,3Гц), 7,19 (д, 1H, J=8,8Гц), 7,12-7,10 (м, 4H), 6,80 (дд, 1H, J=8,8Гц, 2,0Гц), 6,72 (с, 4H), 5,14 (с, 2H), 5,13 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,86 (т, 2H, J=6,4Гц), 2/35-2,20 (м, 5H), 2,14 (с, 3H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,40-1,31 (м, 2H); MC el m/z 650.

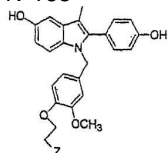
Спосіб 15

Приклад 166

2-(4-гідроксифеніл)-3-метил-1-[4-[3-(піперидин-1-іл)пропокси]бензил]-1H-індол-5-ол

Розчин 5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)бензил]-3-метил-1H-індолу №165 (2,35г) в тетрагідрофурані (25мл) і етанолі (25мл) додавали до 2,3г 10% паладію на вугіллі. Додавали циклогексادیєн (10мл) і реакційної суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Каталізатор відфільтровувати через целіт і реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням суміші дихлорметан/метанол (4:1) для елювання продукту (0,8г у вигляді білої піни: т.пл.=125-130°C; ¹H-ЯМР 9,68 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,15 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,05 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,85 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,80 (д, 1H, J=2,4Гц), 6,74 (д, 4H, J=2,6Гц), 6,57 (дд, 1H, J=8,6Гц, 2,2Гц), 5,09 (с, 2H), 3,88 (т, 2H, J=6,4Гц), 3,60-3,15 (м, 2H), 2,62-2,38 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,55-1,43 (м, 4H), 1,42-1,30 (м, 2H); ІЧ (KBr) 3400 (шир), 2900, 1620, 1515 см⁻¹; MC el m/z 470.

Синтез №167 і №168



Таблиця 10

Приклад №	Z
167	
168	



Приклад 169

Колбу, що містить ванілін (20г, 0,13моль), етилбромацетат (28,4г, 0,17моль) і карбонат калію (32,7г, 0,24моль) і ацетону (200мл), нагрівали при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакції давали вихолонуті до кімнатної температури. Ацетон відганяли і залишок розподіляли між водою і етилацетатом. Етилацетат промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом магнію. Органічний шар концентрували і тверду речовину розтирали з гексанами з отриманням 28,4г сполуку прикладу 169.

Т.пл. 56-59°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 9,83 (с, 1H), 7,50 (дд, 1H, $J=2,0\text{Гц}$, 8,3Гц), 7,42 (д, 1H, $J=1,7\text{Гц}$), 7,07 (д, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 4,91 (с, 2H), 4,16 (т, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 3,84 (з, 3H), 1,20 (т, 3H, $J=7,1\text{Гц}$); MS el m/z 238 (M^+); CHN розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$.

Приклад 170

Розчин сполуку прикладу 169 (28,8г, 0,119моль) в 600мл суміші ЕтОН/ТГФ (1:1) обробляли боргідром натрію (2,25г, 0,06моль) при 0°C і перемішували протягом 45 хвилин. Розчинники випарювали і реакційну суміш розбавляли етилоацетатом і промивали 1 н розчином НСІ. Отриманим таким чином продукт (14,2г, 0,059моль) у вигляді масла розчиняли в 140мл ТГФ і охолоджували до 0°C. Потім цей розчин обробляли доданням по краплях тіонілхлориду (7,38г, 0,062моль) при 0°C. Через 1 годину реакційну суміш виливали в 400мл води і екстрагували ефіром. Ефірний шар промивали розчином бікарбонату натрію і сушили над сульфатом магнезію. Отриманий розчин концентрували і хроматографували на силікагелі з використанням суміші етилацетат/гексан (1:9). Продукт отримували у вигляді 10,5г білої твердої речовини.

Т.пл.=64-66°C; ^1H -ЯМР (DMSO) 7,06 (д, 1H, J=2,1Гц), 6,91 (дд, 1H, J=2,0Гц, 2,2Гц), 6,83 (д, 1H, J=2,1Гц), 4,75 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,13 (т, 2H, J=7,2Гц), 3,77 (с, 3H), 1,19 (т, 3H, J=7,1Гц); МС el m/z 258 (M+); CHN розрах. для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$.

Приклад 171

Етіловий ефір феноксі}оцтової кислоти	{2-метокси-4-[5-бензилокси-2-(4-бензилокси-феніл)-3-метиліндол-1-ілметил]}
--	--

Алкілювання індолу №7 проводили, як описано раніше в способі №3, використовуючи сполуку прикладу 170 як електрофіл.

Т.пл. 120-123°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,20 (м, 13H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,4Гц), 6,52 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,24 (дд, 1H, J=1,9Гц, 8,1Гц), 5,13 (с, 4H), 5,10 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,10 (т, 2H, J=7,0Гц), 3,58 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (т, 3H, J=7,0Гц); МС еі m/z 641 (M+).

Приклад 172

2-{2-метокси-4-[5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метиліндол-1-ілметил]фенокси}етанол

Відновлення ефіру №171 виконували, як описано раніше в способі 4.

Т.пл.=86-90°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,20 (м, 13H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=2,5Гц, 8,8Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,4Гц), 6,52 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,24 (дд, 1H, J=1,9Гц, 8,1Гц), 5,13 (с, 4H), 5,10 (с, 2H), 4,76 (т, 2H, J=5,5Гц), 3,83 (т, 2H, J=5,1Гц), 3,63 (кв, 2H, J=5,3Гц), 3,56 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); МС еl m/z 599 (M+).

Приклад 173

5-бензилокси-2-(4-бензилоксифеніл)-1-[3-метокси-4-(2-брометокси)бензил]-3-метил-1H-індол

Перетворення спирту прикладу 172 в бромід виконували аналогічно процедурі, описаній в способі 5.

Т.пл.=150-152°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,20 (м, 13H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=2,5Гц, 8,8Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,4Гц), 6,52 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,24 (дд, 1H/ J=1,9Гц, 8,1Гц), 5,13 (с, 4H), 5,10 (с, 2H), 4,15 (т, 2H/ J=5,3Гц), 3,70 (т, 2H, J=5,7Гц), 3/58 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); МС el m/z 661 (M⁺).

Приклад 174

Заміщення броміду піперидином проводили, як описано раніше в способі 6.

¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,20 (м, 13H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=2,5-гу, 8,8Гц), 6,64 (д, 1H, J==8,4Гц),

6,52 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,24 (дд, 1H, J=1,9Гц, 8,1Гц), 5,13 (с, 4H), 5,10 (с, 2H), 3,90 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,55 (с, 3H), 2,62-2,50 (шс, 2H), 2,45-2,30 (шс, 4H) 2,15 (с, 3H), 1/50-1,40 (м, 4H), 1,40-1,35 (м, 2H); MS FAB m/z 667 (M+H+).

Приклад 175

5-бензилоксифеніл-2-(4-бензилоксифеніл)-3-метил-1-[2-метокси-4-(2-азепан-1-ілетокси)бензил]1H-індол

Реакцію проводили точно, як для сполуки прикладу 174, за винятком того, що замість піперидину використали гексаметиленамін для заміщення броміду.

Піна: ¹H-ЯМР (DMSO) 7,48-7,20 (м, 13H), 7,18-7,10 (м, 3H), 6,80 (дд, 1H, J=2,5Гц, 8,8Гц), 6,64 (д, 1H, J=8,4Гц), 6,52 (д, 1H, J=2,0Гц), 6,24 (дд, 1H, J=1,9Гц, 8,1Гц), 5,13 (с, 4H), 5,10 (с, 2H), 3,90 (т, 2H, J=5,7Гц), 3,55 (с, 3H), 2,85-2,70 (шс, 2H), 2,70-2,55 (шс, 4H), 2,10 (с, 3H), 1,60-1,15 (м, 8H); MS FAB m/z 681 (M+H+).

Приклад 167

2-(4-гідроксифеніл)-1-[3-метокси-4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил]-3-метил-1H-індол-5-ол

Сполуку №173 гідрували гідруванням з перенесенням водню, як описано раніше в способі 7. Сполуку виділяли у вигляді гідрохлоридної солі розчиненням в ефірі і обробкою 1,2 еквівалентами розчину 1 н ефір/HCl (варіант способу 8).

Т.пл.=123-127°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,20 (шс, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,17 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,8Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,6Гц), 6,79 (м, 2H), 6,57 (дд, 1H, J=2,4Гц, 8,8Гц), 6,55 (д, 1H, J=1,7Гц), 6,33 (дд, 1H, J=1,7Гц, 8,1Гц), 5,11 (с, 2H), 4,23 (т, 2H, J=4,8Гц), 3,60 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,95 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,70 (м, 5H), 1,35 (м, 1H); ІЧ 3500, 1500, 1275 см⁻¹; MS (+) FAB m/z 487 (M+H+). CHN розрах. для C₃₀H₃₄N₂O₄+1HCl+1,0 H₂O.

Приклад 168

2-(4-гідроксифеніл)-1-[3-метокси-4-(2-азепан-1-ілетокси) бензил]-3-метил-1H-індол-5-ол

Отримували так само, як описано для прикладу 167.

Т.пл.=142-146°C; ¹H-ЯМР (DMSO) 10,36 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,18 (д, 2H, J=8,6Гц), 7,11 (д, 1H, J=8,6Гц), 6,87 (д, 2H, J=8,3Гц), 6,82 (д, 1H, J=8,1Гц), 6,79 (д, 1H, J=2,2Гц), 6,57 (дд, 1H, J=2,2Гц, 8,6Гц), 6,55 (д, 1H, J=1,8Гц), 6,33 (дд, 1H, J=1,5Гц, 8,1Гц), 5,11 (с, 2H), 4,24 (т, 2H, J=4,6Гц), 3,60 (с, 3H), 3/40 (м, 4H), 3,20 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,75 (м, 4H), 1,55 (м, 4H); ІЧ (KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 см⁻¹; MS (+) FAB m/z 501 (M+H+). CHN розрах. для C₃₁H₃₆N₂O₄+1,0 HCl+0,12 CH₃OH.

Біологічні дані

Спосіб 16

Тест скріплення рецептора естрогену in vitro

Клітини СНО, які надекспресують рецептор естрогену, вирощували в чашках 150мм² в DMEM +10% фетальна теляча сироватка, очищена покритим декстраном вугіллям. Планшети промивали двічі 3ФР і один раз 10мМ Тріс-HCl, рН 7,4, 1мМ ЕДТА. Клітини збирали вишкрібанням поверхні і потім суспензію клітин вміщували на лід. Клітки руйнували ручним подрібнювачем тканини з мотором з використанням двох 10-секундних натиснень пускового вмикача. Неочищений препарат центрифугували при 12000g протягом 20 хвилин з подальшим 60-хвилинним центрифугуванням при 100000g для отримання цитозолу, що не містить рибосом. Потім цитозоль заморожували при -80°C. Концентрацію білка визначали за допомогою БСА-тесту з посиальний стандартним білком.

Умови аналізу зв'язування

Конкурентний аналіз виконували в 96-ямочному планшеті (з полістиролу*), який зв'язує <2,0% загального включеного [³H] -17β- естрадіолу, і кожен точку даних брали в трьох повтореннях. У кожен ямочку вносили аліквоту 100мкг/100мкл препарату рецептора. Насичуючу дозу суміші 2,5нМ [³H]-17β-естрадіол + конкурент (або буфер) в об'ємі 50мкл додавали в попередній конкуренції, коли оцінювали 100х і 500х конкурента, використали тільки 0,8нМ [³H]-17β-естрадіол. Планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. У кінці інкубаційного періоду в кожен ямку 150мкл охолодженого на льоду покритого декстраном вугілля (5% активоване вугілля, покриті 0,05% декстраном 69K) і планшет відразу ж центрифугували при 99g протягом 5 хвилин при 4°C. Потім 200мкл розчину супернатанту брали для сцинтиляційного рахунку. Проби рахували до 2% або 10 хвилин, в залежності від того, що мало місце раніше. Оскільки полістирол абсорбує невелику кількість [³H]-17β-естрадіолу, ямка, що містить радіоактивність і цитозоль, але не оброблена вугіллям, була включена для визначення кількостей доступного ізоотопу. Ямки, що містять радіоактивність, але не містять утримуючого цитозолу, також обробляла вугіллям для визначення невиданих розпадів/хв. [³H]-17β-естрадіолу. Використовували 96-ямкові планшети Корнінг №25880-96, оскільки було показано, що вони зв'язують найменшу кількість естрадіолу.

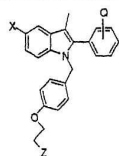
Аналіз результатів

Імпульси за хвилину (ерт, імп/хв) радіоактивності автоматично перетворювали в розпади за хвилину (дрп, розп/хв) за допомогою сцинтиляційного лічильника Beckman LS 7500, з використанням ряду погашених стандартів для отримання числа розпадів Н для кожної проби. Для розрахунку % зв'язування естрадіолу в присутності 100- або 500-кратного конкурента використовували наступну формулу:















((розп/хв проби - росп/хв, що не видаляються вугіллям)/(росп/хв естрадіолу - росп/хв, що не видаляються вугіллям)) x 100%= % зв'язування естрадіолу.














Для побудови кривих ІС₅₀% скріплення зображали графічно в залежності від сполуки. ІС₅₀ отримували для сполук, які виявляють >30% конкуренцію при 500х концентрації конкурента. Відносно опису цих способів див. Hulme, E.C., ed. 1992. Receptor-Ligand Interactions: A Practical Approach. IRL Press, New York (див., зокрема, розділ 8).

Таблиця 11.
Зв'язування рецептора естрогену

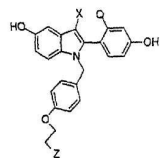


Приклад №	X	Q	Z	Зв'язування рецептору IC ₅₀ мкМ
85	H	H		0,45
86	H	4' -OH		0,12
87	OH	H		0,030
88	OMe	4' -OH		0,35
89	OH	4' -OMe		0,30
90	OMe	4' -OMe		0,60
91	OMe	4' -OMe		0,52
92	OH	4' -OEt		0,062
93	OH	4' -OEt		0,090
94	F	4' -OH		0,20
97	OH	4' -OH		0,060
98	OH	4' -OH		0,050
99	OH	4' -OH		0,03
100	OH	4' -OH		0,06
101	OH	4' -OH		0,04
102	OH	4' -OH		0,08

103	OH	4'-OH		0,2
104	OH	4'-OH		0,1
105	OH	4'-OH		0,028
106	OH	4'-OH		0,1
107	OH	4'-OH		0,06
108	OH	4'-OH		0,02
109	OH	4'-OH		0,17
110	OH	4'-OH		0,037
111	OH	4'-OH		0,15
112	OH	4'-OH		0,07
113	OH	4'-OH		0,047
114	OH	4'-OH		0,001
115	OH	4'-OH		0,15
116	OH	4'-F1		0,04

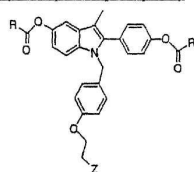
117	OH	4'-F1		0,10
118	OH	3'-OMe, 4'-OH		N/A
119	OH	3', 4'-OCH ₂ O-		0,070
120	OH	4'-O-iPr		0,10
121	OH	4'-O-iPr		0,080
122	OH	4'-O-Cp		0,080
123	OH	4'-CF ₃		0,17
124	OH	4'-CH ₃		0,11
125	OH	4'-Cl		0,11
126	OH	2', 4'- димерокси		N/A
127	OH	3'-OH		0,019
128	OH	3'-OH		0,009
129	OH	4'-OH, 3'-F1		0,0055
130	OH	4'-OH, 3'-F1		0,013
131	OH	3'-OMe		0,12
132	OH	4'-OCF ₃		0,05

Таблиця 12
Зв'язування рецептора естрогену



Прикл. №	X	Q	Z	Зв'язування рецептора IC ₅₀ мкМ
133	Cl	H		0,004
134	Cl	H		0,024
135	Cl	H		0,029
136	Cl	CH ₃		0,013
137	Et	H		0,15
138	CN	H		0,011
139	CN	H		0,023

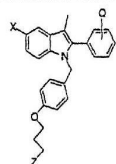
Таблиця 13
Зв'язування рецептора естрогену



Прикл. №	R	Z	Зв'язування рецептора IC ₅₀ мкМ
160	Et		N/A
161	t-Bu		N/A
162	t-Bu		Немає зв'язування

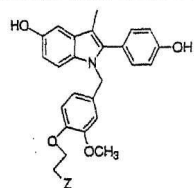
N/A- не встановлювалось

Таблиця 14
Зв'язування рецептора естрогену



Прикл. №	X	Q	Z	Зв'язування рецептора IC ₅₀ мкМ
166	OH	4'-OH		0,099

Таблиця 15
Зв'язування рецептора естрогену



Прикл. №	Z	Зв'язування рецептора IC ₅₀ мкМ
167		0,08
168		0,057

Спосіб 17

Тест лужної фосфатази на клітинах Ішикава

Збереження і обробка клітин:

Клітини Ішикава зберігали в середовищі DMEM/F12 (50%:50%), що містило феноловий червоний +10% фетальну телячу сироватку, і це середовище було доповнене 2мМ глутамасом, 1% пен/стреп і 1мМ піруватом натрію. За п'ять днів перед початком кожного експеримента (обробки клітин) дане середовище замінювали на DMEM/F12, що не містить фенолового червоного, містить 10% сироватку, очищену вугіллям, покритим декстраном. У день перед обробкою, клітини збирали з використанням 0,5% трипсину/ЕДТА і висівали при щільності 5x10⁴ клітин на ямку в 96-ямкових планшетах для культури тканини. Тест-сполуки вносили в дозах 10⁻⁶, 10⁻⁷ і 10⁻⁸М, в доповнення до 10⁻⁶М (сполука) +10⁻⁹М 17β-естрадіол, для оцінки здатності даних сполук функціонувати як антиестрогени. Клітки обробляли протягом 48-часового періоду перед аналізом. Кожний 96-ямковий планшет містив контроль (17β-естрадіол). Популяція проб для кожної дози була n=8.

Визначення лужної фосфатази

У кінці 48-годинного періоду середовища відсмоктували і клітини промивали три рази забуференим фосфатом сольовим розчином (ЗФР). У кожну ямку додавали 50мкл лізисного буферу (0,1М Тріс-НCl, pH 9,8, 0,2% Тритон X-100). Планшети вміщували при -80°C мінімально на 15 хвилин. Планшети розморожували при 37°C з подальшим доданням 150мкл 0,1 М Тріс-НCl, pH 9,8, що містить 4мМ пара-нітрофенілфосфат (pNPP), в кожну лунку (кінцева концентрація, 3мМ pNPP).

Розрахунки поглинання і нахилів проводили з використанням програми KineticCalc Application program (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). Результати виражені у вигляді середнього +/- швидкості ферментативних реакцій (нахилу), усередненої протягом лінійної частини кінетичної кривої реакції (зчитувань оптичної щільності кожні 4 хвилини протягом 30 хвилин реєстрації поглинання). Результати, для сполук підсумовувані у вигляді процента реакцію у відповідь відносно 1нМ 17β-естрадіолу.

Різні сполуки аналізували на естрогенну активність за способом лужної фосфатази і розраховували відповідні величини ED₅₀ (95% CI.). Чотири, перераховані нижче, використовували як посиальні стандарти (еталони):

17β-естрадіол	0,03нМ
17α-естрадіол	1,42нМ
естріол	0,13нМ
естрон	0,36нМ

Приведені способи описані Holinka, C.F., Hata, H., Kuramoto, H. and Gurpide, E. (1986) Effects of steroid hormones and antisteroids on alkaline phosphatase activity in human endometrial cancer cells (Ishikawa Line). Cancer Research, 46:2771-2774, і Littlefield, B.A., Gurpide, E., Markiewicz, L., McKinley, B. and Hochberg, R.B. (1990) A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal steroids. Endocrinology, 6:2757-2762.

Тест лужної фосфатази на клітинах Ішикава

Сполука	% активація
17β-естрадіол	100% активність
тамоксифен	0% активність (45% з 1нМ 1β-естрадіолом)
ралоксифен	5% активність (5% з 1нМ 17β-естрадіолом)
Сполука прикладу №98	1% активність (1% з 1нМ 17β-естрадіолом)

Спосіб № 18

Інфекційний тест з 2X VIT ERE

Збереження клітин і обробка

Клітини яєчника Китайського хом'ячка (CHO), які були стабільно трансфіковані рецептором естрогену людини, зберігали в DMEM +10% фетальна теляча сироватка (ФТС). За 48 годин перед обробкою середовище для вирощування замінювали середовищем DMEM, що не містило фенолового червоного, містило 10% ФТС, очищене вугіллям, покритим декстраном (середовище обробки). Клітини висівали при

щільності 5000 клітин на лунку в 96-ямковій планшети, що містять 200мкл середовища на ямку.

Трансфекція з використанням фосфату кальцію

Репортерну ДНК (плазмиду рGL2 Promega, що містить дві тандемні копії вітеллогеніну ERE попереду мінімального промотору тимідинкінази, що запускає ген люциферази), об'єднували з плазмідною, експресуючою (β-галактозидазу рCH110 (Pharmacia) і ДНК-носієм (рTZ18U), в наступному співвідношенні:)

10мкг репортерної ДНК

5мкгДНКрCH110

5мкг рTZ18U

20мкг ДНК/1мл розчину для трансфекції.

Вказану ДНК (20мкг) розчиняли в 500мкл 250мМ стерильного CaCl₂ і додавали по краплях до 500мкл 2xHeBS (0,28М NaCl, 50мМ HEPES, 1,5мМ Na₂HPO₄, рН 7,05) і інкубували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. 20 мкл даної суміші додавали в кожен ямку клітин і залишали на клітинах протягом 16 годин. У кінці інкубації осад видаляли, клітини промивали середовищем, середовище замінювали свіжим середовищем і клітини обробляли носієм, 1нМ 17β-естрадіолом, 1мкМ сполукою або сумішшю 1мкМ сполуки +1нМ 17β-естрадіолу (тести на антагонізм у відношенні естрогену.) (Кожний варіант обробки виконували на 8 ямках (n=8), які інкубували протягом періоду 24 годин перед визначенням активності люциферази.)

Визначення люциферази

Після 24-годинної експозиції із сполукою середовище видаляли і кожен ямку промивали 2x135мкл ЗФР, що не містить Mg⁺⁺ і Ca⁺⁺. Після видалення ЗФР в кожен ямку додавали 25мкл лізисного буферу Promega і давали планшету стояти при кімнатній температурі протягом 15 хвилин і ще 15 хвилин при -80°C і ще 15 хвилин при 37°C. 20мкл лізату переносили в непрозорий 96-ямковий планшет для оцінки люциферазної активності, а лізат (5мкл), що залишився, використовували для оцінки β-галактозидазної активності (для нормалізації трансфекції). Субстрат люциферан (Promega) додавали в аліквотах 100мкл в кожен ямку автоматизованим способом за допомогою люмінометра і світло (відносні світлові одиниці), що вироблялося, зчитували 10 секунд після додання.

Інфекційний тест люциферази (стандарт)

Соединение % активація

17β-естрадіол 100% активність

естріол 38% активність

тамоксифен 0% активність (10% з 1нМ 17β-естрадіолом)

ралоксифен 0% активність (0% з 1нМ 17β-естрадіолом)

Визначення β-галактозидази

До 5мкл лізату, що залишився, додавали 45мкл ЗФР. Потім додавали 50мкл 2X буферу для визначення активності β-галактозидази Promega, добре перемішували і інкубували при 37°C протягом 1 години. Планшет, що містить стандартну криву (0,1-1,5 міліюдиниць в трьох повтореннях), встановлювали для кожного експериментального варіанту. Планшети аналізували на спектрофотометричному планшет-рідері Molecular Devices при 410нм. Оптичну густину для невідомих варіантів перетворювали в міліюдиниці математичною екстраполяцією із стандартної кривої.

Аналіз результатів

Дані по люциферазі отримували у вигляді відносних світлових одиниць (RLU), що нагромаджуються під час 10-секундних вимірювань, і автоматично переносили в файл JMP (SAS Inc), де віднімали фон RLU. Величини β-галактозид ази автоматично вводили в даний файл і ділили вказані величини на RLU для нормалізації результатів. Середні величини і стандартні відхилення визначали з n=8 для кожного варіанту. Активність сполук порівнювали з 17β-естрадіолом для кожного планшета. Процент активності в порівнянні з 17β-естрадіолом розраховували з використанням формули %=(естрадіол-контроль)/(величина сполуки) x100. Вказані способи описані Tzukerman, M.T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M.G., Stein, R.B., Pike, J.W. and McDonnei, Трансактивуюча здатність рецептора естрогену людини визначалася як клітинним, так і промоторним контекстом і опосередковувалась двома функціонально відмінними внутрішньомолекулярними районами (див. Molecular Endocrinology, 8:21-30).

Таблиця 16

Інфекційна активність люциферази

Приклад №	1мкМ	1мкМ+17β-естрадіол
85	-2	43
86	-5	2
87	0	0
88	4	44
89	16	18
90	3	58
91	-3	56
92	-4	-2
93	-3	-2
94	-5	15
95	-4	-4
96	12	8

97	-4	-5
98	5	5
99	5	6
100	9	-10
101	14	9
102	9	10
103	13	10
104	7	7
105	5	5
106	10	81
107	-1	54
108	11	10
109	6	5
ПО	8	10
111	25	23
112	10	10
113	14	16
114	1	-1
115	11	10
116	-1	1
117	0	1
118	N/A	N/A
119	-1	-1
120	-1	1
121	0	1
122	1	5
123	-1	1
124	-2	-2
125	-3	-2
126	-1	0
127	-3	-4
132	-5	-2
133	7	9
134	9	5
136	16	10
137	6	8
138	-2	-1
139	-12	-13
160	N/A	N/A
161	N/A	N/A
1.62	-14	-13
166	25	23
167	4	10
168	3	7

N/A - не визначалася

Спосіб №19

Утеротрофічний/антиутеротрофічний біотест на пацюках

Естрогенні і антиестрогенні властивості даних сполук визначали в утеротрофічному (2-хденному) тесті на нестатевозрілих пацюках (як описано раніше L.J. Black and R.L. Goode, Life Sciences, 26, 1453 (1980)). Нестатевозрілих пацюків Sprague-Dawley (самиць, 18-денних) тестували в групах по 6 пацюків. Тварин обробляли ір-ін'єкцією (внутріньочеревинно) один раз в день 10мкг сполуки, 100мкг сполуки, (100мкг сполуки +1мкг 17 β -естрадіолу) для перевірки антиестрогенності, і 1мкг 17 β -естрадіолу, з 50% ДМСО/50% сольового розчину як ін'єкційним носієм. У день 4 тварин умертвляли CO₂-асфіксією і їх матки витягували і очищали від надмірних ліпідів, видаляли всю рідину і визначали сиру вагу. Невеликий зріз рогу матки передавали для гістології, а інше використовували для виділення загальної РНК для оцінки експресії гена компонента 3 комплемента.

Таблиця 17

Триденний аналіз матки нестатевозрілих пацюків

№ прикладу	Вага матки, мг	Вага матки, мг	Вага матки, мг	Вага матки, мг
	100мкг сполуки	100мкг сполуки +1мкг 17 β -естрадіолу	1мкг 17 β -естрадіолу	Носій
Тамоксифен	71,4мг	не визнач.	98,2мг	42,7мг

№85	41,1мг	92,4мг	94,4мг	26,6мг
№94	28,1мг	93,7мг	88,5мг	22,3мг
№97	2764мг	24,3мг	63,2мг	30,7мг
№98	29,4мг	27,9мг	94,1мг	35,9мг
№100	59,9мг	68,7мг	91,9мг	23,4мг
№101	65,1мг	71,0мг	113,7мг	27,7мг
№122	46,7мг	38,7мг	103,4мг	30,3мг
№123	39,2мг	61,4мг	94,4мг	26,1мг
№138	28,4мг	37,9мг	93,9мг	24,6мг
№139	30,4мг	45,0мг	82,1мг	20,5мг
№168	43,2мг	81,7мг	98,9мг	25,5мг

Спосіб №20

Шеститижнева модель оварієктомованих пацюків

Самиць пацюків Sprague-Dawley CD, оварієктомованих (ovx) або несправжньо-оварієктомованих (sham ovx) отримували через 1 день після операції з ферми Taconic Farm (діапазон ваги 240-275г). Їх поміщали по 3 або 4 пацюки на клітку в приміщенні при режимі 14/10 (світло/темрява) і забезпечували кормом (кормом для пацюків Purina chow) і водою ad libitum. Обробку для всіх досліджень починали через 1 день після доставки тварин і їм вводили дози протягом 5 або 7 днів в тиждень, як указано, протягом 6 тижнів. Група відповідного віку несправжньо-оперованих пацюків, що не отримувала ніякої обробки, служила як інтактна, багата естрогеном контрольна група для кожного дослідження. Всі розчини для обробки готували в 1% твіні 80 в нормальному сольовому розчині при певних концентраціях таким чином, що об'єм розчину для обробки був 0,1мл/100г ваги тіла. 17 β -естрадіол розчиняли в кукурудзяному маслі (20мкг/мл) і вводили підшкірно, 0,1мл на пацюка. Всі дози коректували з тритижневими інтервалами відповідно до вимірювань середньої ваги тіла для групи.

Через п'ять тижнів після початку обробки і за один тиждень перед завершенням даного дослідження кожного пацюка оцінювали на мінеральну густину кістки (HMD). BMD проксимальних великогомілкових кісток (PT) і четвертих полпереків хребців (L4) вимірювали у анестезованих пацюків з використанням рентгенівського абсорбціометра з подвійною енергією (dual energy X-ray) (Eclipse XR-26, Norland Corp. Ft. Atkins, WI). Вимірювання рентгенівського абсорбціометра з подвійною енергією (DXA) для кожного пацюка виконували таким чином: за п'ятнадцять хвилин перед DXA-вимірюваннями пацюка анестезували внутрішньочеревинною ін'єкцією 100мг/кг кетаміну (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) і 0,75 мг/кг ацепромазину (Avesco, Ft. Dodge, IA). Пацюка вміщували на акриловий стіл під DXA-сканер перпендикулярно його шляху; кінцівки витягували і прикріплювали паперовою стрічкою до поверхні стола. Попереднє сканування виконували при швидкості сканування 50мм/с з розділенням сканування 1,5мм x 1,5мм для визначення викилювочої інтерес ділянки в PT і L4. Програмне забезпечення для малих суб'єктів застосовували при швидкості сканування 10мм/с з розділення 0,5мм x 0,5мм для остаточних вимірювань BMD. Вказане програмне забезпечення дозволяє оператору визначати зону шириною 1,5 см для обхвату загальної довжини L4. BMD для відповідних ділянок розраховували за допомогою даного програмного забезпечення як функцію ослаблення рентгенівського випромінювання з подвійним променем (46,8 KeV і 80 KeV), що генерується джерелом під суб'єктом, і детектора, що переміщається вздовж заданої зони над вказаним суб'єктом. Дані для BMD-величин (виражених в г/см²) і індивідуальні скани зберігали в пам'яті програмного забезпечення для статистичного аналізу. Через один тиждень після оцінки мінеральної густини кістки (BMD) пацюків умертвляли асфіксією вуглекислим газом і кров збирали для визначення холестерину. Матки витягували і визначали їх вагу. Загальний холестерин визначали за допомогою клінічного аналізатора Хітачі 911 (Boehringer Mannheim) з використанням набору для визначення холестерину Cholesterol/HP. Статистичні результати порівнювали однофакторним дисперсійним аналізом з критерієм Dunnett.

Таблиця 18

Шеститижнєве випробування на оварієктомованих пацюках сполуки прикладу 98

Обробка	BMD (мг/см ²) ^{a,b} Проксим. великогомілк. кістка	L ₄	Вага тіла (г) ^{a,c}	Вага матки (мг) ^{a,c}	Холестерин (мг/довж.) ^{a,c}
Випробування ^d несправжньоопер. (Інтактні)	0,211**	0,183*	43,0*	426,4**	71,6*
	±0,003	±0,003	±6,0	±25,0	±%5,0
Носій (ovx)	0,189	0,169	62,7	118,2	87,2
	±0,004	±0,004	±8,2	±7,8	±3,0
Приклад 98	0,210**	0,173**	46,8**	149,3*	59,0**
0,3мг/кг, п.о.	±0,003	±0,003	±6,6	±4,4	±2,2
Ралоксифен	0,2007**	0,170**	25,3**	191,6**	55,0**
3мг/кг, п.о.	±0,006	±0,003	±5,4	±9,3	±2,4
17 β -естрадіол	0,224**	0,169**	33,1**	426,0**	95,5**
2мкг/пацюк, s.c.	±0,004	±0,004	±4,9	±18,4	

^a Середнє ± SEM (середньоквадратична помилка середнього)

^b Після 5 тижнів обробки

³ Після 6 тижнів обробки

^d Обробка 1 раз в день x 7 днів/тиждень x 6 тижнів

* $p < 0,05$ проти відповідної величини носія

** $p < 0,01$ проти відповідної величини носія