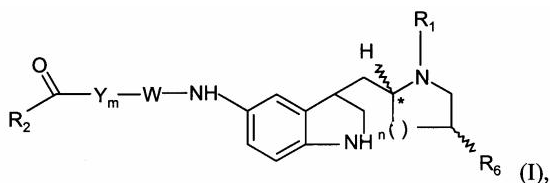




УКРАЇНА

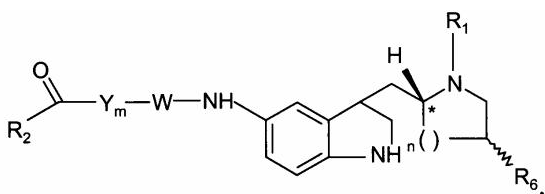
(19) **UA** (11) **34452** (13) **C2**(51) 7 C07D403/06, A61K31/405,
C07D403/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ АЦИЛАМІНОІНДОЛУ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ СЕРОТОНІНОВУ 5-НТ₁ АГОНІСТИЧНУ АКТИВ-
НІСТЬ ТА ПОХІДНІ АМІНОІНДОЛУ ЯК ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ**

- (21) 94105907
(22) 04.03.1993
(24) 15.03.2001
(31) 866.382
(32) 10.04.1992
(33) US
(86) PCT/US93/01807, 04.03.1993
(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.
(72) Джон І. Мейкор (US)
(73) ПФАЙЗЕР ІНК (US)
(56) 1. EP, № 438 230, C 07 D 413/04, опубл.
1991 г.
2. EP, № 313 397, C 07 D 403/06, опубл. 1989 г.
(57) 1. Производные ациламиноиндола формулы
(I):



где n принимает значение 1,
m принимает значение 0 или 1,
каждый из Y и W представляет глицил, гистидил,
аланил, фенилаланил,
R₁ представляет атом водорода, C₁-C₆ – алкил,
R₂ представляет -OR₅,
где R₅ представляет C₁-C₃ – алкиларил,
R₆ представляет собой атом водорода, или их
фармацевтически приемлемые соли, проявляю-
щие серотониновую 5-НТ₁ агонистическую актив-
ность.

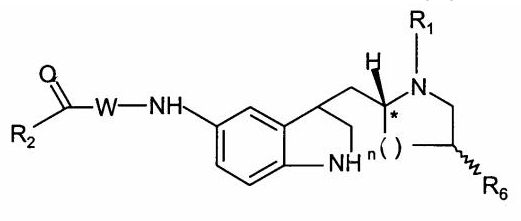
2. Соединение по п.1, имеющее формулу:



где R₁, R₂, R₆, W, Y, m и n имеют значения,
указанные в п. 1.

3. Соединение по п.1, где m принимает значение 0.

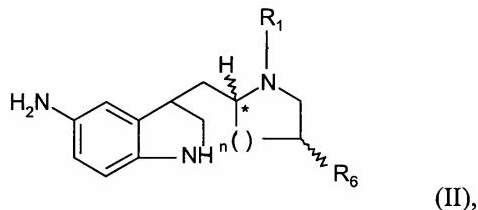
4. Соединение по п.3, имеющее формулу:



где R₁, R₂, R₆, W и n имеют значения, указанные
в п. 1.

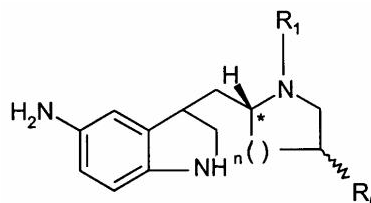
5. Соединение по п.1, выбранное из:

5-(N-бензилоксикарбонилглицил)амино-3-(N-ме-
тилпирролидин-2R-илметил)-1H-индола,
5-(N-бензилоксикарбонил-S-гистидил)амино-3-(N-
метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индола,
5-(N-бензилоксикарбонил-S-аланил)амино-3-(N-ме-
тилпирролидин-2R-илметил)-1H-индола и
5-(N-бензилоксикарбонил-S-фенилаланил)амино-
3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индола.

6. Производные аминоиндола общей формулы
(II):

где n равно 1,
R₁ представляет атом водорода, C₁-C₆-алкил,
R₆ представляет атом водорода, в качестве про-
межуточных соединений при получении соедине-
ний формулы (I).

7. Соединение по п. 6, имеющее формулу:



где R₁ и R₆ имеют значения, указанные в п.6.

Настоящее изобретение относится к производным ациламиноиндола и промежуточным продуктам для их получения. Активные соединения настоящего изобретения могут быть использованы для лечения мигрени и других заболеваний.

В патентах США 4839377 и 4855314 и европейской патентной заявке 313397 описаны 5-замещенные 3-аминоалкилиндолы. Эти соединения, как указывается, могут быть использованы при лечении мигрени.

Британская заявка 040279 относится к 3-аминоалкил-1Н-индол-5-тиоамидам и карбоксиаминам. Эти соединения, как говорится в заявке, могут быть использованы при лечении гипертензии, синдрома Раймонда и мигрени.

Евр. патент 303506 относится к 3-поли: гидро-пиридил-5-замещенным 1Н-индолам. Указанные соединения являются агонистами 5-HT₁ рецепторов, обладают сосудосуживающим действием и могут быть использованы при лечении мигрени.

Евр. патент 354777 относится к N-пиперидинил: индопил: этилалкансульфамидным производным. Эти соединения, как указывается, являются агонистами 5-HT₁ рецепторов, обладают сосудосуживающим действием и могут быть использованы при лечении головной боли.

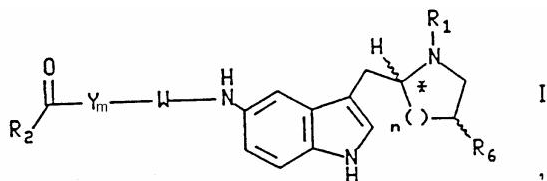
Евр. патенты 438230, 494774 и 497512 относятся к индолзамещенным пятичленным гетероароматическим соединениям. Эти соединения обладают агонистической активностью по отношению к 5-HT₁ рецепторам и могут быть использованы при лечении мигрени и других заболеваний, для которых определены селективные агонисты этих рецепторов.

Международная заявка PCT/GB91/00908 и евр. заявка 313397А относятся к производным 5-гетероциклилиндолу. Эти соединения, как указывается, обладают свойствами, которые могут быть использованы при лечении и профилактики мигрени, "гистаминовой" головной боли и головной боли, связанной с сосудистыми заболеваниями. Эти соединения также обладают агонизмом по отношению к 5-HT₁-подобным рецепторам.

Евр. патент 457701 относится к некоторым производным арилоксиамины, которые имеют высокое сродство к 5-HT_{1D} серотониновым рецепторам. Указывается, что эти соединения могут быть использованы при лечении заболеваний, связанных с дисфункцией 5-HT рецепторов, особенно мигрени.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы:



где n принимает значение 1; m принимает значение 0 или 1; каждый из Y и W представляет аланил, гистидил, фенилаланил, глицил; заместитель R₁ представляет собой атом водорода,

C₁-C₆-алкил, R₂ представляет -OR₅, где R₅ представляет C₁-C₃-алкиларил; R₆ представляет атом водорода, или их фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения могут быть использованы при лечении мигрени и других заболеваний.

Соединения настоящего изобретения включают все оптические изомеры соединений формулы I (например, R и S стереоизомерия при любом хиральном центре) и их рацематы, диастереоизомеры или эпимерные смеси. Предпочтительны эпимеры с абсолютной R конфигурацией при хиральном атоме углерода, обозначенном звездочкой в формуле I.

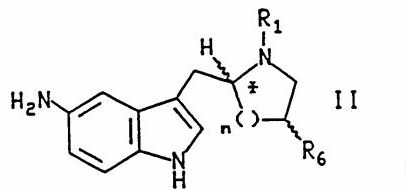
Если не оговорено особо, алкильная группа, упоминаемая в настоящем описании, а также алкильные фрагменты других групп (например, алкиларил) могут представлять собой линейные или разветвленные группы, и они также могут быть циклическими (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил) или могут быть линейными или разветвленными и содержать линейный фрагмент.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения формулы I, где n принимает значения 1, m принимает значение 0, заместитель R₁ представляет собой атом водорода, C₁-C₄-алкильную группу, заместитель R₂ представляет собой -OR₅.

Следующие соединения являются особенно предпочтительными:

5-(N-бензилоксикарбонилпицил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1Н-индол,
5-(N-бензилоксикарбонил-S-гистидил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1Н-индол,
5-(N-бензилоксикарбонил-S-аланил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1Н-индол и
5-(N-бензилоксикарбонил-S-фенилаланил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1Н-индол.

Настоящее изобретение также касается соединений формулы II:



где n равно 1; R₁ представляет атом водорода, C₁-C₆ – алкил; R₆ представляет атом водорода. Предпочтительны эпимеры с абсолютной R конфигурацией при хиральном атоме углерода, обозначенном звездочкой в формуле II. Эти соединения могут быть использованы в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы I.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения состояний из числа гипертензии, депрессии, тревоги, расстройств приема пищи, ожирения, злоупотребления лекарствами, "гистаминовой" головной боли, мигрени, боли и хронических пароксизмальных гемикрании и головной боли, сопутствующих сосудистым заболеваниям, которая содержит соединение формулы I или его фарма-

цветически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения таких состояний, и фармацевтически приемлемый носитель.

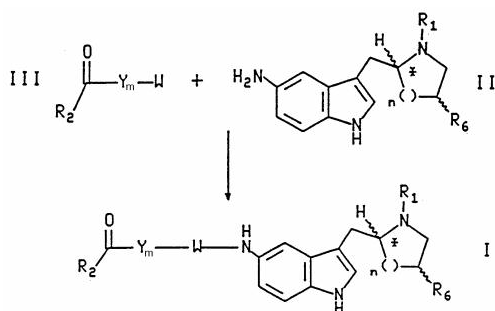
Настоящее изобретение также относится к способу лечения состояний из числа гипертензии, депрессии, тревоги, расстройств приема пищи, ожирения, злоупотребления лекарствами, "гистаминовой" головной боли, мигрени, боли и хронических пароксизмальных гемикрании и головной боли, сопутствующих сосудистым заболеваниям, который включает применение млекопитающим (например, человеком), нуждающимся в таком лечении, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения такого состояния.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения заболеваний, возникающих из-за недостаточной нейротрансмиссии серотонина (например, депрессия, тревога, расстройства процесса приема пищи, ожирение, злоупотребления лекарствами, "гистаминовая" головная боль, мигрень, боль и хронические пароксизмальные гемикрании и головная боль, сопутствующие сосудистым заболеваниям, которая содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения таких состояний, и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, возникающих из-за недостаточной нейротрансмиссии серотонина (например, депрессия, тревога, расстройства процесса приема пищи, ожирения, злоупотребления лекарствами, "гистаминовая" головная боль, мигрень, боль и хронические пароксизмальные гемикрании и головная боль, сопутствующие сосудистым заболеваниям, который включает применение млекопитающим (например, человеком), нуждающимся в таком лечении, соединения формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, эффективном для лечения такого состояния.

Подробное описание изобретения

Соединения настоящего изобретения могут быть получены по схеме, представленной ниже:

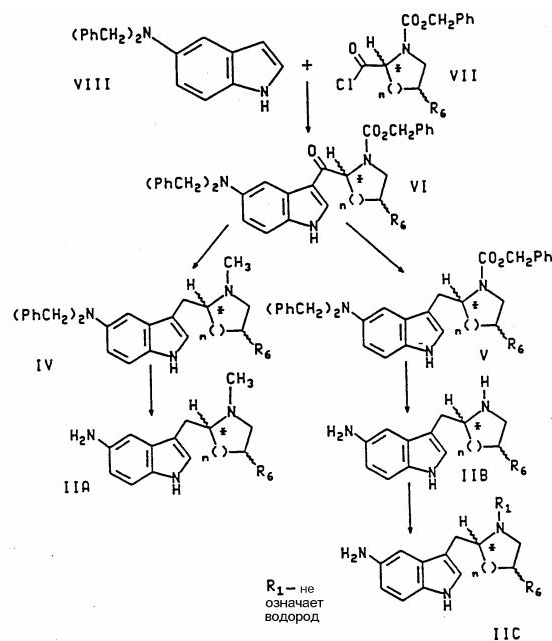


Соединения формулы I получают реакцией сопряжения соединения формулы II, где n, R₁ и R₆ принимают значения, определенные выше, с соединением формулы III, где m, R₂, Y и W принимают значения, определенные выше, с Y и W, содержащими концевой атом углерода на правой стороне и концевой атом азота на левой стороне

каждого остатка, причем концевой атом C заместителя W находится в форме карбоновой кислоты. Реакцию проводят в присутствии агента, активирующего карбоновую кислоту, в инертном растворителе. Приемлемыми агентами, активирующими карбоновую кислоту, являются оксалилхлорид, тионилхлорид, карбонилдиимидазол, дициклогексилкарбодиимид и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид. Предпочтительным агентом, активирующим карбоновую кислоту, является карбонилдиимидазол. Приемлемыми растворителями являются диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, хлороформ, метилхлорид или N,N-диметилформамид. Реакция протекает при температуре от приблизительно 0 до приблизительно 65°C, предпочтительно при температуре около 25°C (комнатная температура).

Соединения формулы III являются или коммерчески доступными продуктами или могут быть получены с помощью хорошо известных способов, например, в соответствии со способами, описанными в книге M. Bodanszky *Peptide Synthesis*, John Wiley and Son, New York (1976).

Соединения формулы II могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой:



Соединения формулы IIC, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, а заместитель R₁ также принимает значения, определенные выше, кроме атома водорода, получают алкилированием соединения формулы IIB, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, с помощью алкилирующего агента в присутствии основания в инертном растворителе. Приемлемыми алкилирующими агентами являются алкилгалогениды (хлориды, бромиды, йодиды), алкилтозилаты, алкилмезилаты, алкилтрифлаты, α, β – ненасыщенные кетоны, α, β – ненасыщенные эфиры, α, β – ненасыщенные альдегиды, α, β – ненасыщенные амиды и α, β – ненасыщенные нитрилы. Предпочтительны ал-

килгалогениды (йодиды). Приемлемыми растворителями являются метилхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетонитрид, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диоксан, N,N-диметилформамид, этанол, пропанол, метанол. Предпочтителен в качестве растворителя ацетонитрил. Реакцию проводят при температуре между приблизительно 0 и 150°C, предпочтительно приблизительно при температуре от 0 до 25°C.

Соединения формулы IIA, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, готовят при каталитическом восстановлении соединения формулы IV, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, в атмосфере водорода, предпочтительно при давлении приблизительно от 1 до 3 атмосфер, или при использовании источника водорода, такого как формиат аммония или муравьиная кислота в инертном растворителе. Приемлемыми катализаторами являются палладий на угле, гидроксид палладия на угле, никель Ренея и оксид платины. Предпочтительным катализатором является гидроксид палладия на угле. Приемлемыми растворителями являются C₁-C₆-спирты, N,N-диметилформамид, этилацетат и ацетонитрил. Предпочтительным растворителем является этанол. Реакцию проводят при температуре приблизительно 0-100°C, наиболее предпочтительно при температуре приблизительно 50°C.

Соединения формулы IIB, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, готовят каталитическим восстановлением соединения формулы V, где n и заместитель R₆ принимают значения, определенные выше, в атмосфере водорода, предпочтительно при давлении приблизительно от 1 до 3 атмосфер или при использовании источника водорода, такого как формиат аммония или муравьиная кислота в инертном растворителе. Приемлемыми катализаторами являются палладий на угле, гидроксид палладия на угле, никель Ренея и оксид платины. Предпочтительным катализатором является гидроксид палладия на угле. Приемлемыми растворителями являются C₁-C₆-спирты, N,N-диметилформамид, этилацетат и ацетонитрил. Предпочтительным растворителем является этанол. Реакцию проводят при температуре приблизительно 0-100°C, наиболее предпочтительно при температуре приблизительно 50°C.

Соединения формулы IV получают при гидридном восстановлении соединения формулы VI с использованием способов, известных в данной области, например, с использованием способов, описанных в книге W.A.Reimers "Indole Aldehydes and ketones" из серии The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 25, Part III, Weissberger A. and Taylor E.C. (eds), John Wiley and Sons, New York, pp. 403-405 (1979).

Соединение формулы VI получают использованием способов, известных в данной области, например, с использованием способов, описанных в книге W.A.Reimers "Indole Aldehydes and ketones" из серии The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 25, Part III, Weissberger A. and Taylor E.C. (eds), John Wiley and Sons, New York, pp. 388-389 (1979).

Соединение формулы VII получают по способам, известным в данной области, например, с помощью способов, описанных в книге Aoyama T. and Shioiri T., Chem. Pharm. Bull., 3249 (1981). Другие атомы галогена могут быть использованы вместо хлора в соединении формулы VII и их получают с помощью способов, известных в данной области, однако использование соединений с атомом хлора предпочтительно.

Соединение формулы VIII готовят с использованием способов, известных в данной области, например, способа, описанного в примере 8.

Группа -CO₂CH₂Ph в соединении формулы VII и группы PhCH₂ - в соединении формулы VIII представляет собой защитные группы для атомов азота в каждом соответствующем соединении и они являются предпочтительными. Другими защитными группами являются -COCF₃, COCH₂CCl₃, -CO₂C(CH₃)₃ и -CH₂OCH₂Ph. Соединения формул VII и VIII, содержащие защитные группы, могут быть приготовлены с использованием способов, известных в данной области. Удаление этих других защитных групп с целью получения соединений формул IIA, IIB и IV может быть также проведено с использованием известных способов, например, по способам, описанным в книге T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York (1981), pp. 218-287.

Соединения формулы I, которые являются по природе основными, способны образовывать большое количество различных солей с различными органическими и неорганическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для использования животными, на практике часто желательно вначале выделять соединение формулы I из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превращать последнее в свободное основание путем обработки щелочным реагентом с последующим превращением свободного основания в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основных соединений настоящего изобретения легко получают при обработке основания эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в водном растворителе или в приемлемом органическом растворителе, таком как метанол или этанол. При осторожном упаривании растворителя получают желаемую соль.

Кислоты, которые используются для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей основных соединений настоящего изобретения, выбираются из числа таких кислот, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, например, такие как хлоргидрат, бромгидрат, йодгидрат, нитрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат или кислый цитрат, тартрат или битартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат и памоат [то есть 1,1'-метил-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)].

Те соединения формулы I, которые также являются кислыми по природе, то есть, когда W

содержит карбоксильную группу, способны образовывать основные соли с различными фармацевтически приемлемыми катионами. Примерами таких солей являются соли щелочных и щелочноземельных металлов и особенно соли натрия и калия. Эти соли получают по обычным методикам. Химические основания, которые используются в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей настоящего изобретения, выбираются из числа тех, которые образуют нетоксичные основные соли с описанными выше кислотными соединениями формулы I. Эти нетоксичные основные соли представляют собой соли, которые получают из таких фармацевтически приемлемых катионов, как натрий, калий, кальций, магний и др. Эти соли могут быть легко получены при обработке соответствующих кислых соединений водным раствором, содержащим необходимые фармацевтически приемлемые катионы с последующим упариванием полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. По другой методике они могут быть получены при смешении растворов кислых соединений в низших спиртах и желаемых алкоксидов щелочных металлов с последующим упариванием полученного раствора досуха аналогично способу, описанному выше. В любом случае предпочтительно использование стехиометрических количеств реагентов для того, чтобы обеспечить полное протекание реакции с образованием максимального выхода необходимого конечного продукта.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли (в данном описании называются также активными соединениями настоящего изобретения) являются полезными психотерапевтическими средствами и потенциальными агонистами серотонина (5-HT₁) и могут быть использованы при лечении депрессии, тревожного состояния, расстройства функций приема пищи, ожирения, злоупотребления лекарствами, "гистаминовой" головной боли, мигрени, хронически пароксизмальных гемикраний и головной боли, сопутствующие сосудистым заболеваниям, а также других заболеваний, вызванных недостаточной нейротрансмиссией серотонина. Соединения также могут быть использованы в качестве действующих центрально антигипертензивных и сосудорасширяющих средств. Активные соединения настоящего изобретения могут быть оценены как средства против мигрени при проверке степени, до которой они имитируют суматриптан при сокращении изолированной полоски подкожной ножной вены собаки (P.P.A.Humphrey et al., B.J.Pharmacol., 94, 1128, 1988). Этот эффект может быть блокирован с помощью метопролола, известного антагониста серотонина. Суматриптан, как известно, может быть использован при лечении мигрени и вызывает селективное повышение каротидного сосудистого сопротивления у анестезированных собак. Предполагается, что это действие составляет основу его эффективности (W.Fenwick et al., Br.J. Pharmacol., 96, 83, 1989).

Серотониновая 5-HT₁ агонистическая активность измеряется при оценке связывания ре-

цептора *in vitro*, которое описано для 5-HT_{1A}-рецептора с использованием коры головного мозга крыс в качестве источника рецепторов и (³H)-8-OH-D PAT в качестве радиолиганда (D.Hoyer et al., Eur. J.Pharm., vol.118, 13(1985) и как описано для 5-HT_{1D} рецептора с использованием бычьего хвоста в качестве источника рецептора и [³H] серотина в качестве радиолиганда (R.E.Heuring and S.J. Peroutka, J. Neuroscience, vol. 7, 894, 1987). 5-HT₁. Агонистическая активность приписывается агентам, имеющим сродство (IC₅₀) 250 нМ или ниже при любом связывании. Ниже приводятся данные фармакологических испытаний на связывание рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT_{1D}.

Соединение примера	Данные по связыванию (IC ₅₀) 5-HT _{1A} , нМ	Данные по связыванию (IC ₅₀) 5-HT _{1D} , нМ
Пример 1A	73	60
Пример 1B	67	93
Пример 1C	420	170
Пример 1D	17	20

Композиции настоящего изобретения могут быть рецептурированы обычными способами с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей. Следовательно, активные соединения настоящего изобретения могут быть рецептурированы для орального, трансбуккального, подязычного, внутриназального, парентерального (например, внутривенного, внутримышечного или подкожного) или ректального введения, или в форме, приемлемой для введения путем ингаляции или вдыхания.

Следующие примеры иллюстрируют соединения настоящего изобретения. Коммерческие реагенты используются без дополнительной очистки. Под хроматографией понимают колоночную хроматографию, которую проводят с использованием 32-63 мкм силикагеля и под давлением азотом (быстрое хроматографирование). Комнатная температура означает температуру 20-25°C.

Пример 1

Общая методика сопряжения производных аминокислот с производными 5-аминоиндола

К смеси, защищенной по атому азота аминокислоты (1,1 ммоль, 1,4 экв.) в безводном метилхлориде (5 мл) при перемешивании добавляют карбонилдиимидазол (180 мг, 1,4 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота до тех пор, пока реакционная смесь не станет прозрачной (от 15 мин до 24 ч в зависимости от субстрата), и в этот момент добавляют непосредственно в реакционную смесь соответствующее производное 5-аминоиндола (0,80 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч и затем непосредственно хроматографируют с использованием силикагеля (приблизительно 20 г, элюент метилхлорид/метанол/триэтиламин, 8:1:1) и получают продукт реакции аминокислоты с 5-аминоиндолом.

С использованием этой методики получены следующие соединения.

А. 5-(N-Бензилоксикарбонилглицил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол

В качестве реагентов используются N-бензилоксикарбонилглицин и 5-амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол. После хроматографирования по методике, описанной выше, получают названное соединение в виде светло-красной пены (74%): $R_f = 0,3$ метиленхлорид/метанол/триэтиламин 8:1:1.

Спектр ПМР ($CDCl_3$), δ м.д.: 9.25 (уш.с, NH), 9.08 (уш.с, NH), 7.69 (с, 1H), 7.28 (уш.с, 5H), 7.12 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.08 (д, $J=9.3$ Гц, 1H), 6.88 (уш.с, 1H), 6.32 (уш.т, NH), 5.09 (с, 2H), 3.99 (уш.д, $J=4.8$ Гц, 2H), 3.07-3.00 (м, 2H), 2.56-2.36 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.16 (дд, $J=8.7$ и 17.3 Гц, 1H), 1.76-1.44 (м, 4H).

Масс-спектр (LR): (m/z, относительная интенсивность) 420 (2), 418 (22), 310 (4), 228 (4), 171 (13), 108 (25), 84 (100).

Масс-спектр (НК): вычислено для $C_{24}H_{28}N_4O_3$: 420.216.

Найдено: 420.208.

В. 5-(N-Бензилоксикарбонил-S-гистидил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол

В качестве реагентов используются N-бензилоксикарбонил-S-гистидин и 5-амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол. После хроматографирования по методике, описанной выше, получают названное соединение в виде светло-желтой пены (46%): $R_f=0.4$, метилхлорид/метанол/гидроксид аммония, 8:2:0.1.

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ м.д.: 172.3, 158.3, 138.1, 136.2, 135.7, 130.7, 129.5, 129.0, 128.8, 128.6, 124.8, 117.3, 113.4, 112.3, 68.4, 67.7, 58.3, 57.3, 40.9, 32.2, 31.2, 30.2, 22.4.

Масс-спектр (FAB): (m/z, относительная интенсивность) 501 ($[M]^+$, 100), 417 (4), 367 (6), 309 (4), 273 (6).

Элементный анализ:

Вычислено для $C_{28}H_{32}N_6O_3$. $0.25H_2O$:
C 66.58, H 6.49, N 16.63,

Найдено: C 66.47, H 6.59, N 16.48,

С. 5-(N-Бензилоксикарбонил-S-аланил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол

В качестве реагентов используются N-бензилоксикарбонил-S-аланин и 5-амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол. После хроматографирования по методике, описанной выше, получают названное соединение в виде белой пены (33%): $R_f=0.1$, метиленхлорид/метанол/гидроксид аммония, 9:1:0.1.

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ м.д.: 177.9, 155.9, 138.6, 136.8, 131.4, 128.4, 127.9, 127.6, 124.0, 113.3, 112.3, 109.1, 103.5, 68.6, 66.4, 56.1, 51.3, 39.7, 30.4, 26.4, 21.4, 19.4.

Элементный анализ:

Вычислено: для $C_{25}H_{30}N_4O_3 \cdot 0.5$ этилацетат ($C_4H_8O_2$) $\cdot 0.5$ метиленхлорид (CH_2Cl_2): C 63.42, H 6.77, N 10.75.

Найдено: C 63.45, H 6.72, N 10.79.

Д. 5-(N-Бензилоксикарбонил-S-фенилаланил)амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол

В качестве реагентов используются N-бензилоксикарбонил-S-фенилаланин и 5-амино-3-(N-метилпирролидин-2R-илметил)-1H-индол. После хроматографирования по методике, описанной выше, получают названное соединение в виде белой пены (90%): $R_f=0.7$, метиленхлорид/метанол/гидроксид аммония, 9:1:0.1,

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ м.д.: 169.4, 156.2, 136.6, 136.1, 134.0, 129.4, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.6, 127.0, 123.4, 116.5, 113.6, 111.4, 111.3, 67.1, 66.6, 57.4, 57.1, 40.7, 39.1, 31.4, 29.6, 21.8.

Масс-спектр (FAB): (m/z, относительная интенсивность) 511 ($[M]^+$, 77), 281 (11), 147 (100).

Масс-спектр (HR): вычислено для $(C_{31}H_{34}N_4O_3 \cdot H)^+$ 511.2712, найдено 511.2687.

Элементный анализ:

Вычислено для $C_{31}H_{34}N_4O_3 \cdot 0.75H_2O$:
C 71.04, H 6.83, N 10.69

Найдено: C 71.20, H 6.88, N 10.72.

Пример 2

Общая методика алкилирования 5-амино-(R)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индола с образованием 5-амино-(R)-3-(N-алкилпирролидин-2-илметил)-1H-индола

К раствору 5-амино-(R)-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индола (1.00 ммоль) и триэтиламина (0.126 г, 1.25 ммоль, 1.25 экв.) в безводном метиленхлориде, безводном ацетонитриле, абсолютном этаноле или изо-пропаноле (10 мл) при перемешивании и при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям добавляют алкилирующий агент (1.25 ммоль). Полученный раствор затем перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение от 1 до 20 ч в зависимости от субстрата. Полученную смесь сразу же хроматографируют на силикагеле (приблизительно 25 г, элюент метиленхлорид/метанол/гидроксид аммония, 9:1:0.1) и получают 5-амино-(R)-3-(N-алкилпирролидин-2-илметил)-1H-индол.

Пример 3

(R)-5-Амино-3-(пирролидин-2-илметил)-1H-индол

Смесь (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-5-дибензиламино-1H-индола (7.90 г, 14.91 ммоль) и влажного гидроксида палладия (II) на углероде (катализатор Парлмана, 3.16 г) в абсолютном этаноле (100 мл) встряхивают в атмосфере водорода (3 атм) в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают и сушат при пониженном давлении. Получают названное соединение в виде белой пены (3.20 г, 100%).

Спектр ПМР (CD_3OD), δ м.д.: 7.18 (д, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.92 (д, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.69 (дд, $J=1.9$ и 8.5 Гц, 1H), 3.81-3.69 (м, 1H), 3.30-2.95 (м, 4H), 2.09-1.55 (м, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ м.д.: 140.1, 133.4, 129.1, 125.0, 114.6, 113.1, 109.8, 105.1, 62.1, 46.0, 31.1, 29.1, 24.3.

Масс-спектр (IR): (m/z, относительная интенсивность) 215 (M^+ , 2), 198 (1), 146 (100), 128 (7), 117 (9), 70 (60).

Пример 4

(R) -3- (N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил) -5-добензиламино-1Н-индол

К раствору (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-5-добензиламино-1Н-индола (1.50 г, 2.75 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) добавляют твердый литийборгидрид (0.24 г, 11.0 ммоль, 4 экв.). Полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную водную смесь экстрагируют этилацетатом (3 x 25 мл), органические экстракты объединяют, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. После колоночной хроматографии полученного остатка на силикагеле (приблизительно 50 г, элюент этилацетат/гексан, 1:3) получают названное соединение 1.02 г, 70%) в виде белой пены.

Масс-спектр (FAB): (m/z, относительная интенсивность) 530 (M⁺, 87), 529 (M⁺, 100), 439 (10), 409 (10), 325 (32), 235 (20).

Пример 5

(R)-3-(N-Бензилоксикарбонилпирролидин-2-илкарбонил)-5-добензиламино-1Н-индол

К смеси (R)-N-карбобензилоксипролина (3.59 г, 14.41 ммоль) и N,N-диметилформамида (0.1 мл) в метиленхлориде (45 мл) медленно по каплям при перемешивании добавляют оксалилхлорид (1.87 мл, 21.62 ммоль, 1.5 экв.). Полученную смесь, в которой наблюдается выделение пузырьков газа, перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1.5 ч. Реакционную массу затем упаривают в вакууме, выделяют ангидрид (R)-N-карбобензилоксипролина, который растворяют в безводном эфире (50 мл). Полученный раствор медленно по каплям при перемешивании добавляют к заранее приготовленному раствору 5-добензиламиноиндола (9.00 г, 28.81 ммоль, 2.0 экв.) и этилмагнийбромида (3.0 М раствор в эфире, 10.08 мл, 30.25 ммоль, 2.1 экв.) в безводном эфире (75 мл), который перемешивается при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 мин до добавления раствора ангидрида (R)-N-карбобензилоксипролина. Полученную реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 мин и затем добавляют этилацетат (100 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (75 мл). Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органические экстракты объединяют, сушат сульфатом магния, упаривают в вакууме. Получают масло зеленого цвета, при растирании которого с безводным эфиром (50 мл) получают названное соединение в виде белого твердого продукта (3.20 г, 21%): т.пл. 176.0-177.0°C.

Масс-спектр (LR): (m/z, относительная интенсивность) 543 (M⁺, 100), 453 (10), 407 (7), 339 (40), 307 (10), 247 (10), 154 (38).

[α]_D²⁵ = +112° (тетрагидрофуран (ТГФ), c = 1.0.).

Элементный анализ:

Вычислено для C₃₅H₃₃N₃O₃ : C 77.32, H 6.12, N 7.73.

Найдено: C 77.35, H 6.30, N 7.66.

Пример 6

(R)-5-Амино-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индол

Смесь (R)-5-добензиламино-3-(N-метилпирролидин-2-илметил)-1Н-индола (1.08 г, 2.64 ммоль) и гидроксида палладия (II) на угле (0.6 г) в абсолютном этаноле (25 мл) встряхивают в атмосфере водорода (3 атм) при 40°C в течение 4 ч. Полученную смесь фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают в вакууме. Получают названное соединение (0.60 г, 2.62 ммоль, 99%) в виде белой пены.

Спектр ПМР (DMSO-d₆), δ м.д. : 10.65 (уш.с, NH), 7.14 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.12 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.85 (д, J=1.6 Гц, 1H), 6.60 (дд, J=2.0 и 8.6 Гц, 1H), 3.63-2.83 (м, 7H), 2.78 (с, 3H), 2.05-1.67 (м, 4H).

[α]_D²⁵ = +9° (MeOH, c = 1.0).

Масс-спектр (HR):

Вычислено для C₁₄H₁₉N₃ : 229.1575.

Найдено: 229.1593.

Пример 7

(R)-5-Дибензиламино-3-(N-метилпирролидин-2-илметил) -1Н-индол

К смеси литийалюмогидрида (0.96 г, 25.2 ммоль, 2.0 экв.) и безводного тетрагидрофурана (125 мл) при перемешивании и при 0°C добавляют по каплям раствор (R)-3-(N-бензилоксикарбонилпирролидин-2-илметил)-5-добензиламино-1Н-индола (6.90 г, 12.69 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл). Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 мин. Затем добавляют литийборгидрид (0.55 г, 25.2 ммоль, 2.0 экв.) и реакционную массу кипятят с обратным холодильником (66°C) в атмосфере азота в течение 6 ч. Реакционную массу охлаждают и последовательно добавляют воду (1.5 мл), раствор гидроксида натрия (20%-ный, 1.5 мл) и еще одну порцию воды (4.5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч, фильтруют через диатомовую землю и фильтрат упаривают в вакууме, получают зеленое масло (8.8 г). Полученное масло растворяют в абсолютном этаноле (90 мл) и добавляют карбонат цезия (8.0 г) и карбонат натрия (8.0 г). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме и остаток распределяют между насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяют, а водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органические экстракты объединяют, сушат сульфатом магния и упаривают в вакууме. Получают коричневое масло. После колоночной хроматографии выделенного масла на силикагеле (приблизительно 200 г, элюент метиленхлорид/метанол/гидроксид аммония, 9:1:0.1) получают названное соединение (4.63 г, 89%) в виде светло-зеленой пены.

Спектр ПМР (CDCl₃), δ м.д. : 7.82 (уш.с, NH), 7.35-7.19 (м, 10H), 7.20 (д, J=8.6 Гц, 1H), 6.95 (д, J=2.1 Гц, 1H), 6.85 (дд, J=2.3 и 8.7 Гц, 1H), 6.80

(д, J=2.2 Гц, 1H), 4.65 (с, 4H), 3.25-3.02 (м, 1H), 2.52 (дд, J=9.5 и 13.9 Гц, 1H), 2.39-2.15 (м, 2H), 2.30 (с, 3), 1.85-1.40 (м, 4H).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ м.д.: 143.2, 139.7, 130.5, 128.5, 128.2, 127.3, 126.8, 122.9, 112.5, 112.2, 111.8, 103.4, 67.0, 57.4, 56.4, 40.6, 31.4, 29.7, 21.9.

Масс-спектр (HR):

Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3$: 409.2520.

Найдено 409.2475.

Пример 8

5-Дибензиламино-1H-индол

К смеси 5-аминоиндола (3.00 г, 22.7 ммоль) и триэтиламина (10.5 мл, 74.9 ммоль, 3.3 экв.) в ацетонитриле (30 мл) при перемешивании и при

комнатной температуре в атмосфере азота добавляют по каплям бензилбромид (8.2 мл, 68.9 ммоль, 3.0 экв.). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Затем полученную реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. После колоночной хроматографии на силикагеле (приблизительно 200 г, элюент этилацетат/гексан, градиент от 1:9 до 1:1) получают названное соединение в виде почти белого твердого продукта (6.19 г, 87%): т.пл. 124.0-126.0°C.

Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ м.д.: 144.3, 140.8, 131.8, 129.9, 129.2, 128.3, 127.5, 125.7, 113.5, 112.4, 106.4, 101.9, 57.0,

ТСХ (15% этилацетата в гексане): $R_f = 0.3$.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
